

**DIHYDRO-DIMETHOXY-3-FURANCARBONSÄUREESTER,
BAUSTEIN ZUR SYNTHESE BIOLOGISCH AKTIVER
FURAN- UND PYRROLCARBONSÄUREESTER**

ULRIKE GRUSDY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554631_0006

DIHYDRO-DIMETHOXY-3-FURANCARBONSÄUREESTER,

BAUSTEIN ZUR SYNTHESE BIOLOGISCH AKTIVER

FURAN- UND PYRROLCARBONSÄUREESTER

Dissertation der

Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt von

Ulrike Grusdt

aus Stubben

München 1986

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Eiden
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stachel
Tag der mündlichen Prüfung: 29. 1. 1987
Die Dissertation wurde am 4. 12. 1986
der Fakultät zur Beurteilung
eingereicht

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden.

Für seine großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Eiden sehr herzlich.

Ich danke Frau I. Stekker und Frau K. Fritsch für die Anfertigung der NMR-Spektren und CHN-Analysen, Herrn Dr. H. Lerche für die Aufnahmen der Massen- und ^{13}C -NMR-Spektren und Herrn Dr. J. Schünemann für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Mein besonderer Dank gilt Frau E. Visintainer für ihre engagierte Mitarbeit im Labor sowie für die Anfertigung der Massen- und ^{13}C -NMR-Spektren.

Der Firma Kali-Chemie, Hannover, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der pharmakologischen Prüfungen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	10
3.	Dihydrodimethoxyfurancarbonsäure- ester	12
3.1.	Darstellung	12
3.2.	Reaktionen	17
3.2.1.	Pyrolyse	17
3.2.2.	Reaktion mit Brom in Methanol	24
3.2.3.	Reaktion mit Eisessig	28
3.2.4.	Reaktion mit Aminen in Eisessig	29
3.2.5.	Nucleophile Additionen	31
3.2.5.1.	Addition von Mercaptanen	31
3.2.5.2.	Addition von Aminen	47
3.2.5.3.	Addition von CH-aciden Verbin- dungen	48
4.	Reaktionen der Tetrahydrofuran- derivate	61
4.1.	Synthese von Dihydrofuranen	61
4.2.	Synthese von Furanen	67
4.3.	Oxidation der Thioether	68
4.3.1.	Oxidation zu Sulfoxiden	68
4.3.2.	Oxidation zu Sulfonen	69

4.4.	Synthese von Pyrrolen	71
4.5.	Versuch der Synthese von Tropa- nonen	84
5.	Reaktionen der Pyrrole	87
5.1.	Synthese von Thiopyranonen	87
5.2.	Dieckmann-Kondensation	93
5.3.	Reduktion mit LiAlH_4	102
6.	Pharmakologische Prüfungen	104
7.	Zusammenfassung	110

Experimenteller Teil

1.	Formelverzeichnis	117
2.	Allgemeine Angaben	123
3.	Experimentelle Angaben	125
3.1.	Ausgangsverbindungen	125
3.2.	Allgemeine Vorschriften	127
3.3.	Beschreibung der Reaktionen	130
3.4.	Pharmakologische Untersuchungen	181

Literaturverzeichnis

187

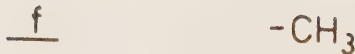
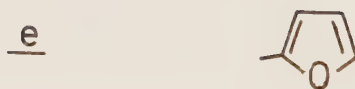
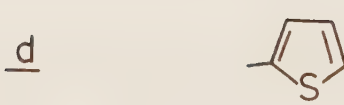
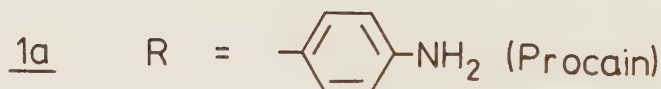
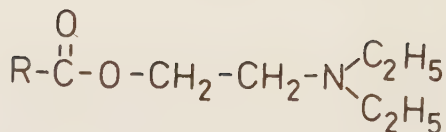
THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

Zur Entwicklung neuer Arzneistoffe kann man sog. Bioisostere bekannter Wirkstoffe herstellen und pharmakologisch testen. Unter Bioisosteren (oder Biosteren) versteht man nach einer von Friedman vorgeschlagenen Definition Verbindungen, die eine ähnliche sterische und elektronische Struktur besitzen und denselben Typ einer biologischen Wirkung entfalten¹⁾.

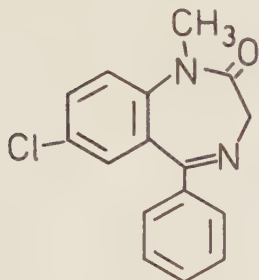
So wurden von zahlreichen Wirkstoffen Bioisostere hergestellt, bei denen ein Benzolring gegen einen Thio-phenrest ausgetauscht wurde²⁾, was zu einer Verstärkung³⁾ oder Abschwächung⁴⁾ der Wirkung oder zum Auftreten zusätzlicher Wirkqualitäten⁵⁾ führte. Auch eine Verminderung von Nebenwirkungen und Toxizitäten⁶⁾ wurde beobachtet.

Wesentlich weniger Beispiele gibt es für den Austausch eines Phenylrings gegen einen Furan- oder Pyrrolring. Z. B. verglichen Gilman und Pickens 1925 die lokal-anaesthetische Wirksamkeit einiger basischer Carbonsäureester 1a - f⁷⁾.

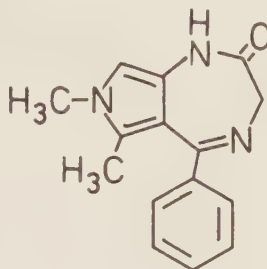


Sie fanden eine Abnahme der Wirkungsstärke in der Reihenfolge Aminophenyl > Phenyl > Pyrrol > Thiophen > Furan; der Austausch des Arylrings gegen einen Alkylrest führte zum Verlust der Aktivität.

1974 beschrieben Fontanella und Mitarbeiter die Synthese des vom Diazepam abgeleiteten Premazepams.



Diazepam

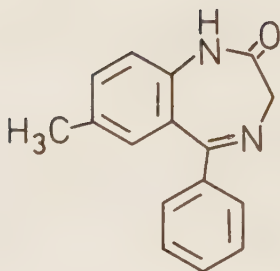


Premazepam

Die pharmakologische Prüfung zeigte, daß Premazepam im Konflikttest* eine ähnliche Wirksamkeit aufweist wie die klassischen Benzodiazepine, im Gegensatz zu diesen jedoch nicht hypnotisch oder muskelrelaxierend wirkt; das Pyrrolodiazepin vermindert sogar die durch Diazepam hervorgerufene Beeinträchtigung der motorischen Koordination⁹⁾.

Beim Benzodiazepinderivat 2, das wie das Premazepam keinen elektronenziehenden Substituenten am Aromaten trägt, konnten im Tierversuch weder sedierende noch muskelrelaxierende oder zähmende Eigenschaften nachgewiesen werden¹⁰⁾.

*) Der anxiolytischen Wirkung am Menschen entsprechen im Tierversuch die Beeinflussung des Verhaltens in Konfliktsituationen und die zähmenden Effekte bei bestimmten Formen der Aggressivität⁸⁾.

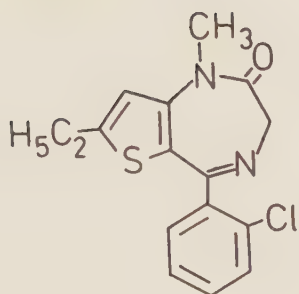


2

Die unterschiedlichen Wirkungen von Premazepam und Diazepam sind möglicherweise auf die Existenz von zwei Benzodiazepin-Rezeptortypen zurückzuführen: Am Cortex-Rezeptor verhält sich Premazepam in vitro wie ein Agonist, am Cerebellum-Rezeptor jedoch wie ein Antagonist^{8a,11)}.

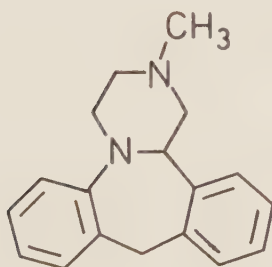
Ob damit ein nicht-sedatives Anxiolytikum gefunden wurde, ist jedoch fraglich: Bei der klinischen Prüfung zeigte Premazepam ebenfalls sedierende Wirkungen, die allerdings geringer waren als bei Diazepam¹²⁾.

Auch das Thienodiazepin Clotiazepam beeinflusst im Tierversuch deutlich das Konfliktverhalten; die Sedierung ist jedoch geringer als beim Diazepam. Außerdem entwickelte sich gegenüber Diazepam schneller eine Toleranz als gegenüber Clotiazepam¹³⁾.

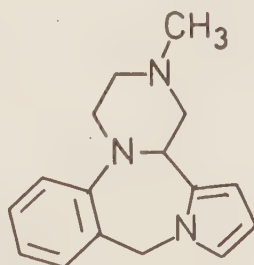


Clotiazepam

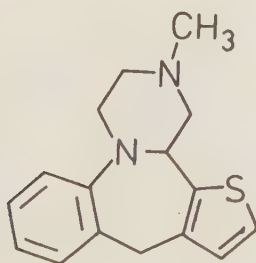
Vom Antidepressivum Mianserin abgeleitet sind das Pyrrolobenzodiazepin Aptazapin und das Thienobenzazepin CGS 11049A.



Mianserin



Aptazapin

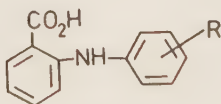


CGS 11049A

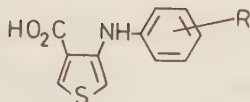
Da die therapeutische Wirkung des Mianserins möglicherweise auf einer Blockade zentraler α_2 -Adrenozeptoren beruht, untersuchte man die Affinität der drei bioisosteren Verbindungen zu diesen Rezeptoren, indem man die Verdrängung von ^3H -Clonidin bestimmte. Es zeigte sich, daß die Affinität zur B-Seite des Rezeptors bei Mianserin, Aptazapin und CGS 11049A etwa gleich groß war, während an der A-Seite das ^3H -Clonidin vom Thiophen-derivat stärker verdrängt wurde als vom Mianserin oder Aptazapin.

Für die Clonidin-antagonistische Wirkung fand man folgende Reihenfolge: Aptazapin > CGS 11049A > Mianserin¹⁴).

Erwähnenswert sind auch die Isosteren der Fenaminsäuren.

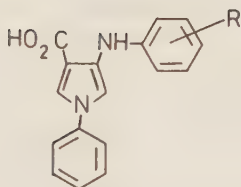


<u>3a</u>	$\text{R} = 2,6\text{-Cl}_2$	
<u>b</u>	$2\text{-CH}_3, 3\text{-Cl}$	(Tolfenamsäure)
<u>c</u>	$2,3\text{-(CH}_3)_2$	(Mefenaminsäure)
<u>d</u>	3-CF_3	(Flufenaminsäure)



4a R = 2,6-Cl₂ (Clantifen)

b 2-CH₃,3-Cl



5a R = H

b 4-F

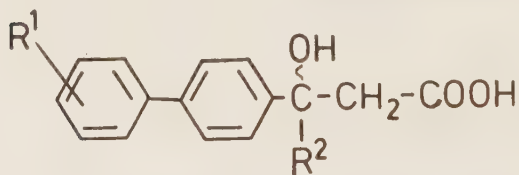
c 2,3-(CH₃)₂

d 3-CF₃

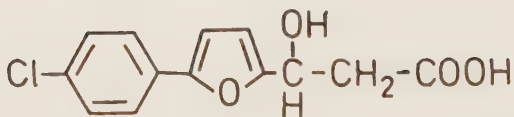
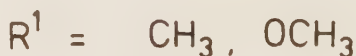
Während die Benzoesäuren 3a-d und die Thiophencarbonsäuren 4a,b im Tierversuch vergleichbare antiinflammatorische Effekte zeigten, konnte für die Pyrrole 5a - d weder eine antiinflammatorische noch eine analgetische Wirkung nachgewiesen werden¹⁵⁾.

Die entzündungshemmende Wirksamkeit einiger Hydroxypropionsäurederivate dagegen wurde durch den Austausch einer Phenylgruppe gegen einen Furanring verstärkt: Während die Hemmung des Carrageenin-induzierten Ödems

bei 6 deutlich geringer war als bei Indometacin (i. p.), zeigte das Orpanoxin in diesem Test eine relativ starke Wirkung (p. o.)¹⁶⁾. Bemerkenswert ist, daß Orpanoxin in einer Dosierung von 2 g/kg an der Ratte keine sonst bei diesem Verbindungstyp auftretenden Magen-Darm-Läsionen hervorrief^{16b)}.

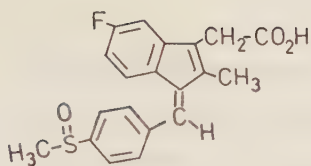


6

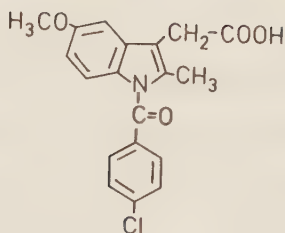


Orpanoxin

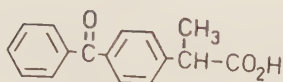
Unter den nichtsteroidalen Antiphlogistica, deren entzündungshemmende Wirkung vermutlich auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthetase beruht, befindet sich auch eine Reihe von Aryl- und Heteroarylessigsäuren^{17a-c)}:



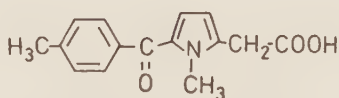
Sulindac



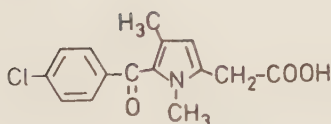
Indometacin



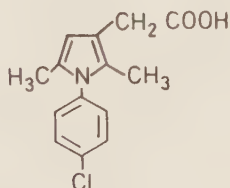
Ketoprofen



Tolmetin



Zomepirac

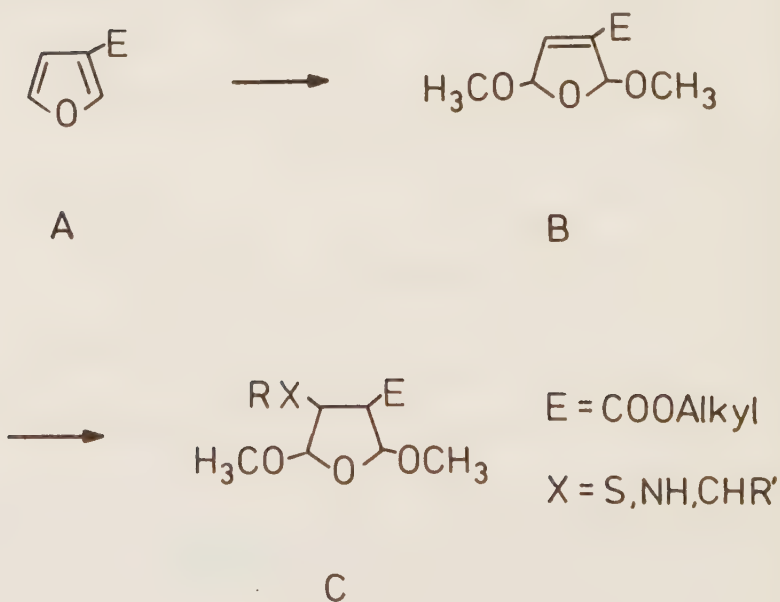


Clopirac

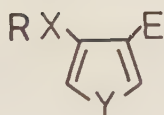
Die klinische Prüfung zeigte, daß das Pyrrolderivat Tolmetin (Tolectin^R) bei der Behandlung der rheumatoischen Arthritis ähnlich wirksam ist wie Indometacin und Aspirin, jedoch in etwas geringerem Maße gastrointestinale Störungen hervorruft. Zomepirac wurde 1981 als Analgetikum in die Therapie eingeführt (Zomax^R), mußte aber 1983 wegen des Auftretens allergischer Reaktionen wieder aus dem Handel genommen werden^{17d,e}.

2. Problemstellung

Meine Aufgabe war es, aus geeignet substituierten Furanen (A) 2,5-Dihydro-2,5-dimethoxyfurane (B) mit einer aktivierten Doppelbindung zu synthetisieren, an die Nucleophile (RXH) unter Bildung von C addiert werden können.



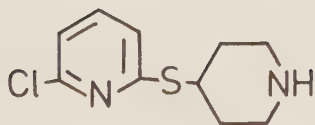
Anschließend sollten diese Tetrahydrofurane (C) in substituierte bzw. anellierte Furane und Pyrrole (D bzw. E) übergeführt werden. Bei der pharmakologischen Prüfung waren insbesondere die Thioether ($X = S$) zu untersuchen, da diese eine dem stark analgetisch wirksamen Anpirtolin verwandte Struktur besitzen¹⁸⁾.



D



E



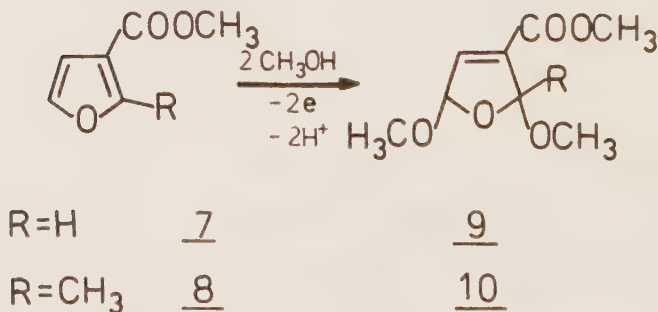
Anpirtolin

3. Dihydrodimethoxyfurancarbonsäureester

3.1. Darstellung

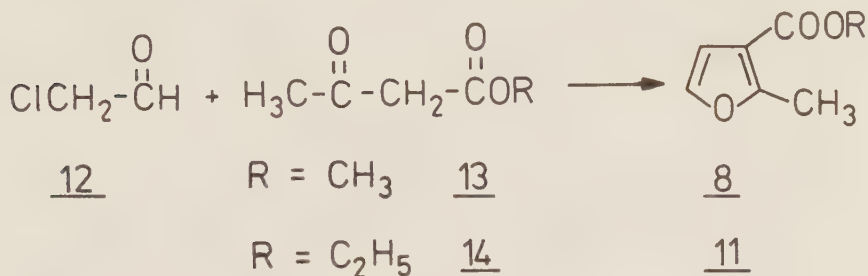
1966 stellten Janda et al. 2,5-Dihydro-2-methyl-2,5-dimethoxyfuran-3-carbonsäuremethylester (10) durch Elektrolyse von 2-Methylfuran-3-carbonsäuremethylester (8) in Methanol unter Zusatz von Schwefelsäure bzw. Ammoniumbromid dar (je nach Reaktionsbedingungen 75% bzw. 83% Ausbeute)¹⁹⁾.

1980 und 1982 wurde von der gleichen Arbeitsgruppe die anodische Oxidation von 3-Furancarbonsäuremethylester 7 in Methanol/Schwefelsäure zu 2,5-Dihydro-2,5-dimethoxyfuran-3-carbonsäuremethylester (9) beschrieben (13% bzw. 84% Ausbeute)²⁰⁾.

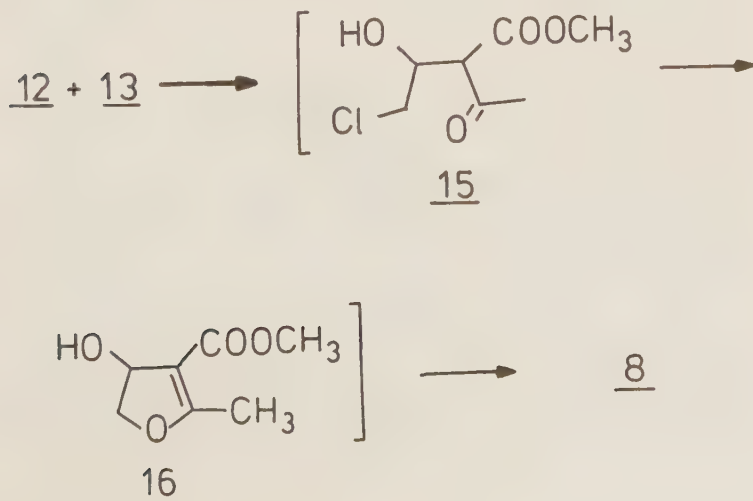


Zur Synthese von 7 bzw. der entsprechenden Carbonsäure gibt es eine Reihe von Methoden²¹⁾; sie liefern jedoch alle nur geringe Ausbeuten oder führen über viele Reaktionsstufen. Wesentlich einfacher und billiger läßt sich mit Hilfe des Feist-Benary-Verfahrens 2-Methylfu-

ran-3-carbonsäureethylester 11 herstellen. Nach den Angaben von Winberg et al.²²⁾ wird Acetessigsäureethylester 14 mit einer wäßrigen Lösung von Chloracetaldehyd 12 in Pyridin umgesetzt (63%). In gleicher Weise erhielt ich den Methylester 8 in Ausbeuten von 57% bis 62%.

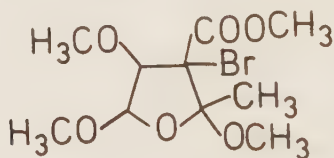


Die Reaktion beginnt wahrscheinlich mit einer Aldol-Addition, der eine Cyclisierung unter Abspaltung von Chlorwasserstoff folgt. Der Verlust von Wasser führt dann zum Heteroaromaten 8.



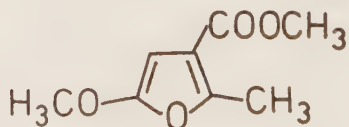
Bei ähnlichen Umsetzungen konnte ein 16 entsprechendes Zwischenprodukt abgefangen werden²³⁾.

Ich fand, daß sich die anschließende Methoxylierung zu 10 in guten Ausbeuten auch mit Brom in Methanol/ Natriumcarbonat durchführen läßt (86% bis 94%). Dabei muß die Reaktionstemperatur unter -5°C gehalten werden, weil sich andernfalls statt des gewünschten Produkts das Brom-tetrahydrofuranderivat 17 bildet (s. S. 24).



17

Problematisch war die Destillation des Esters 10. Bei 12 bis 15 Torr und einer Ölbadtemperatur von 140°C erfolgte Methanolabspaltung, und es entstand das Furan-derivat 18 (s. S. 17).

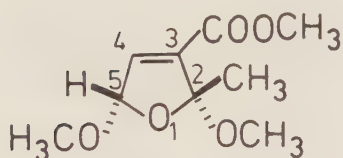


18

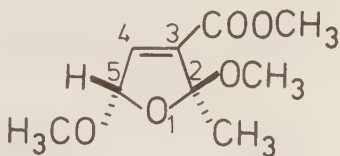
Das Verhältnis von 10 zu 18 im Destillat beträgt 50:50 bis 0:100, wobei mit zunehmender Destillationsgeschwin-

digkeit der Anteil von 18 zugunsten von 10 sinkt. Da die Spektren zeigen, daß 10 in ausreichender Reinheit aus 8 erhalten wird, verzichtete ich dann auf eine Destillation und setzte den methoxylierten Ester ohne weitere Reinigung um.

Weil 10 zwei asymmetrische C-Atome besitzt (C-2 und C-5), ist die Bildung von vier Stereoisomeren möglich, wobei je zwei ein Enantiomerenpaar bilden.



10a



10 b

Tatsächlich kann man im ^1H -NMR-Spektrum zwei Stereoisomere im Verhältnis 1 : 1 beobachten: Zwei Singuletts bei 1,67 ppm und 1,73 ppm lassen sich je einer Methylgruppe am C-2 zuordnen; vier Singuletts zwischen 3,17 ppm und 3,53 ppm entsprechen den vier acetalischen Methoxylgruppen, und das Singulett bei 3,83 ppm stellt die Protonen des Methylesters dar. Für das Acetal-Proton (C-5) findet man zwei Dubletts bei 5,57 ppm und 5,83 ppm ($J = 1,5 \text{ Hz}$ und 1 Hz). Das olefinische Proton erscheint als Multiplett bei 6,87 ppm.

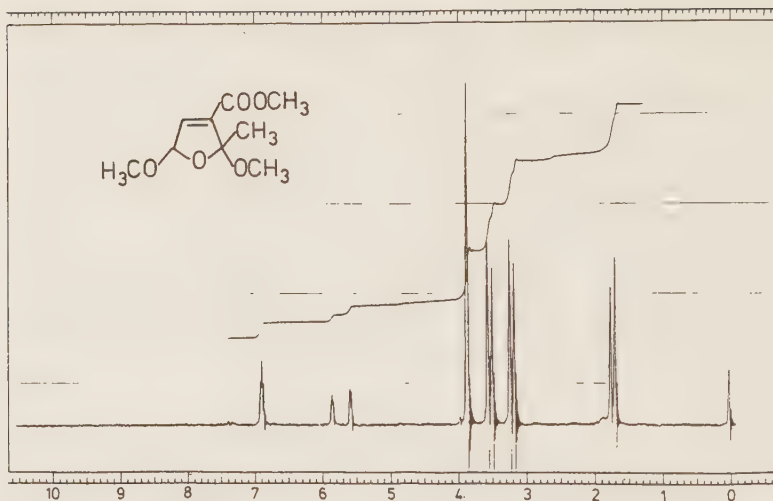


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von 10

Da in der Mischung der beiden Diastereomeren eines bei -15°C auskristallisierte, war eine Zuordnung der Signale von 10a bzw. 10b möglich.

Das auskristallisierte Produkt ließ sich soweit reinigen, daß das Isomerenverhältnis mindestens 9 : 1 betrug.

Im ^1H -NMR-Spektrum zeigt sich, daß die Methylgruppe am C-2 und das Proton am C-5 bei tieferem Feld absorbieren, während die beiden acetalischen Methoxylgruppen hochfeldverschoben sind, jeweils verglichen mit den Signalen des nicht auskristallisierten Isomers. Befindet sich das C-5-Proton auf derselben Seite des Ringes wie die Methoxylgruppe in 2-Stellung, so wird es durch diese entschirmt und seine Tieffeldverschiebung ist

größer, als wenn es auf der Seite der Methylgruppe steht^{20b,24}). Damit läßt sich der auskristallisierten Substanz die Struktur 10b zuordnen.

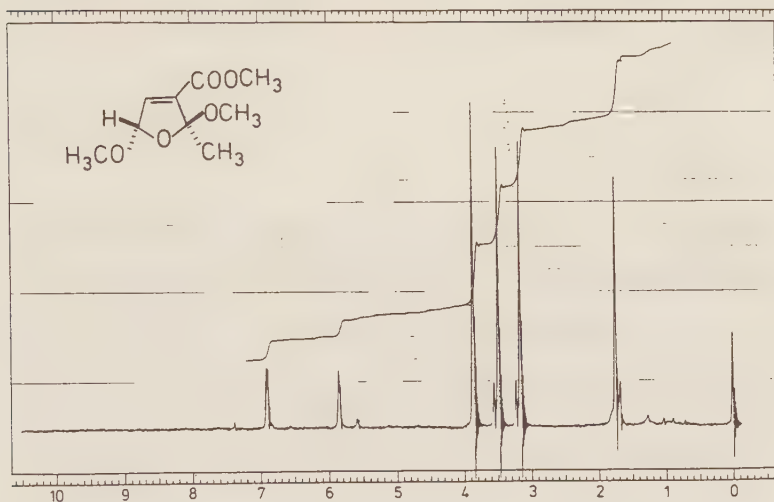
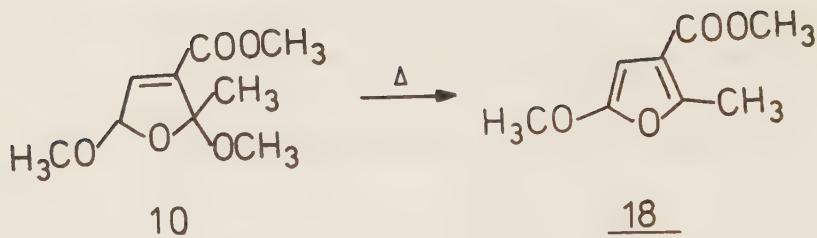


Abb. 2: ¹H-NMR-Spektrum von 10b

3.2. Reaktionen

3.2.1. Pyrolyse

Beim Erhitzen spaltet der Ester 10 Methanol ab, und man erhält das Furanderivat 18.

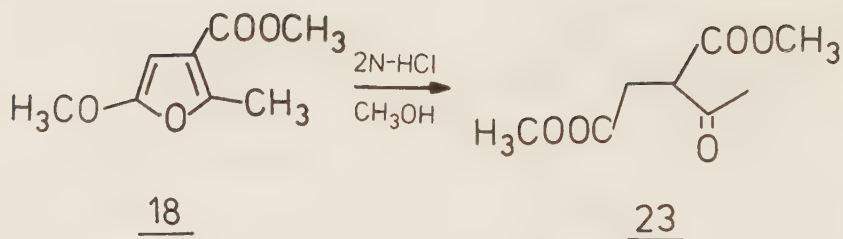


Während ich bei langsamer Destillation an der Wasserstrahlpumpe ausschließlich 18 im Destillat fand (Sdp. 110-112°C, Ausbeute 84%), erfolgte bei siebenstündigem Rückflußerhitzen in Toluol lediglich zu 50% Methanolabspaltung*. Wie die ^1H -NMR-Spektren zeigten, hatte 10b vollständig reagiert, während das cis-Isomere 10a unverändert blieb.

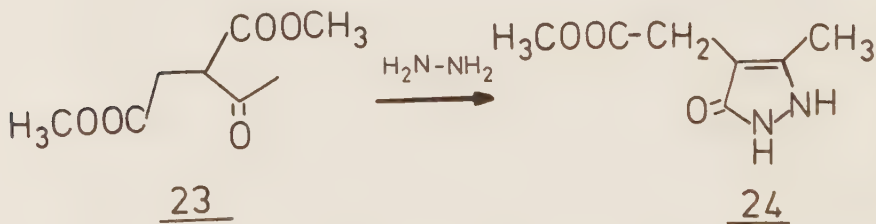
Die geringe Stabilität des Dihydrofuranerivats 10 zeigt sich auch im Massenspektrum. Der Molekülpeak bei m/e 202 ist sehr klein, wesentlich größer ist der durch Abspaltung eines OCH_3 -Fragments entstandene Peak bei m/e 171.

Ein ähnliches Verhalten beschrieben Wilson et al.²⁵⁾ sowie Dunlop und Sherman²⁶⁾ für Dihydrofuranerivate wie 19 und 20.

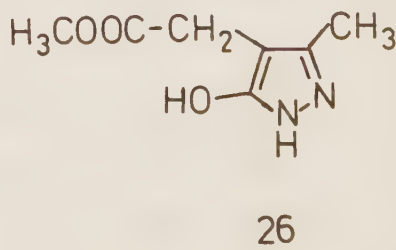
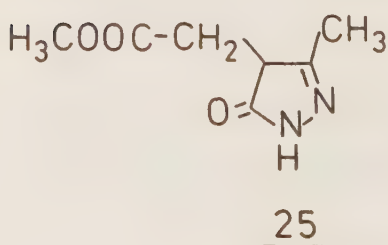
*) 1 g 10 wurde mit 10 ml absol. Toluol sieben Stunden rückflußerhitzt; nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. blieben 0,9 g Öl (98% d. Th.) zurück.



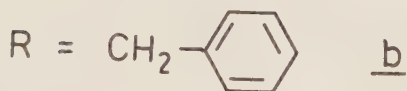
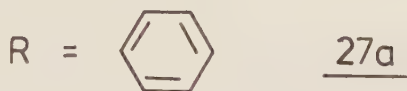
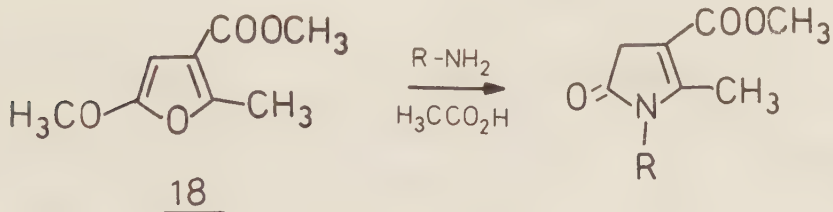
Erhitzen des Hydrolyseprodukts mit Hydrazin²⁸⁾ ergab das bereits von Staehler auf dem gleichen Weg synthetisierte Pyrazolinon 24²⁹⁾.



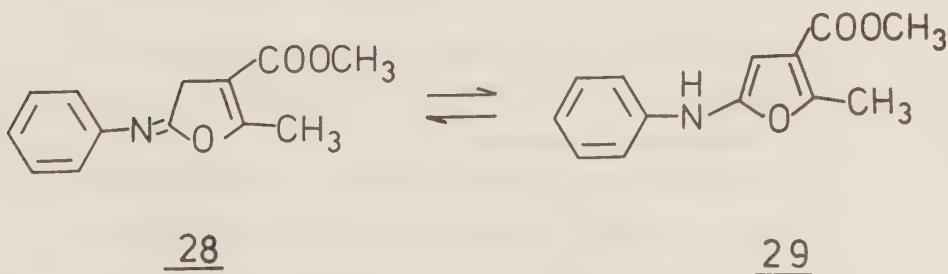
IR- und NMR-Spektrum dieses Methylesters sind denen des entsprechenden Ethylesters sehr ähnlich, der, wie Santilli et al. anhand der Spektren zeigten, als α,β -ungesättigtes Lactam vorliegt²⁸⁾. Demnach konnten die beiden tautomeren Strukturen 25 und 26 ausgeschlossen werden.



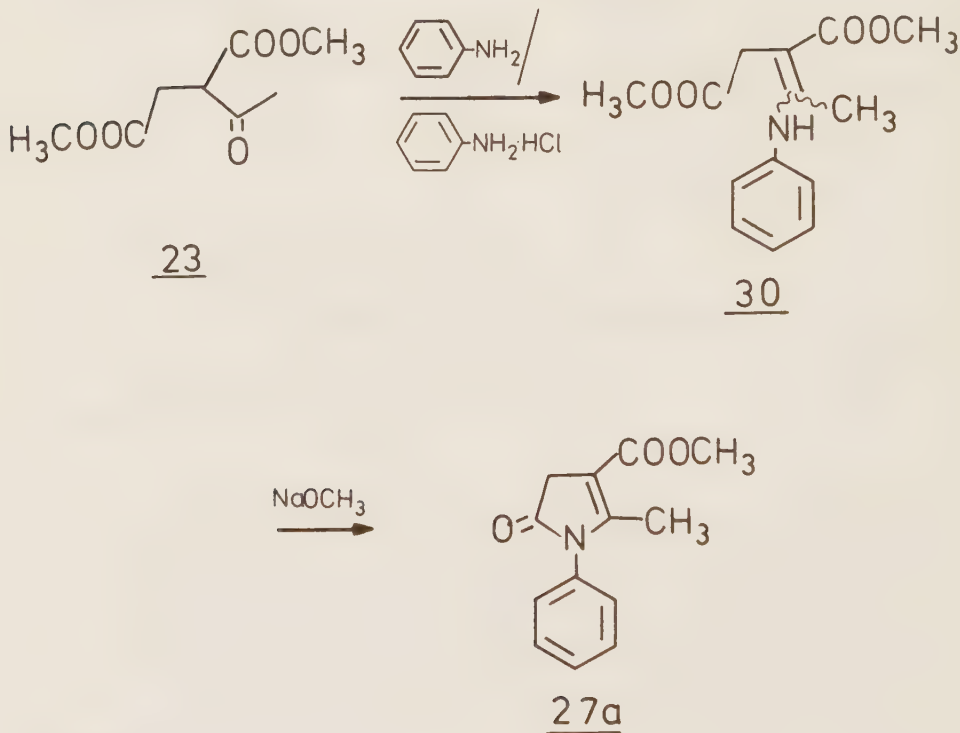
Mit Aminen in siedendem Eisessig ließ sich das Furanderivat 18 zu den in der Patentliteratur beschriebenen Pyrrolinonen 27a bzw. 27b umsetzen³⁰⁾ (32% bzw. 57%).



Da auch die Bildung des Dihydrofuranderivats 28 nicht von vornherein auszuschließen war, stellte ich den Ester 27a noch auf einem anderen Wege her. Die Struktur des Tautomers 29 konnte anhand der Spektren ausgeschlossen werden.



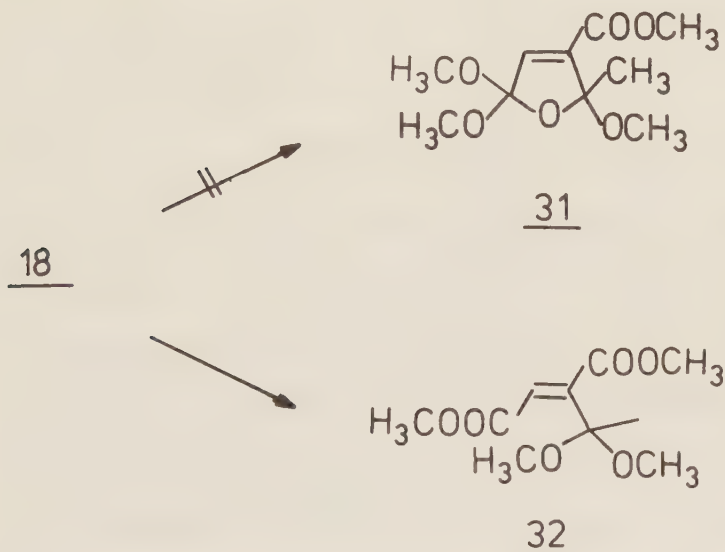
Nach einer Vorschrift von Pesson et al.^{30,31)} bildet sich aus Acetylbernsteinsäureester 23 und Anilin in Gegenwart von Säure das Enamin 30, das mit Natriumalkoholat zu 27a cyclisiert.



Das so erhaltene Lactam 27a war, Spektren und Schmelzverhalten der Substanzen zufolge, identisch mit der aus 18 entstandenen Verbindung.

Da es sich bei der Verbindung 18 um ein Furanderivat handelt, lag es nahe, dieses mit Brom/Methanol umzusetzen. Dabei erhielt ich jedoch nicht das Dihydrotrimethoxyfuran 31, sondern das Fumarsäurederivat 32 (87%).

Eine ähnliche Ringöffnung wurde bei der Methoxylierung von Thiophenderivaten beobachtet³²⁾.



Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man ein Singulett bei 3,18 ppm für die beiden acetalischen Methoxygruppen, während die beiden Ester-Methoxygruppen als Singulett bei 3,8 ppm absorbieren. Das Orthocarbonsäurederivat 31 sollte dagegen Signale für drei acetalische und eine Ester-Methoxygruppe liefern.

Die Konfiguration von 32 ließ sich durch einen Vergleich mit den ^1H -NMR-Spektren von Fumar- und Maleinsäurediethylester³³⁾ festlegen, da der Einfluß der Dimethoxyethylgruppe auf die Absorption des olefinischen Protons gering sein dürfte. Die beiden olefinischen Protonen des Diethylmaleats liefern ein Signal bei 6,3 ppm, für die des Diethylfumarats wird ein

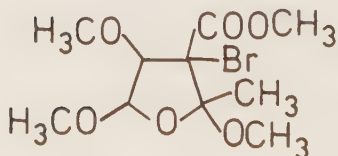
Signal bei 6,8 ppm registriert. Dieser Wert stimmt gut mit dem für das C-3-Proton von 32 ermittelten Wert (6,73 ppm) überein.

3.2.2. Reaktion mit Brom in Methanol

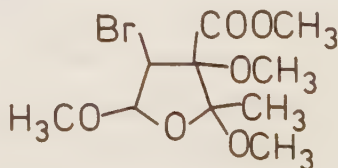
Wenn ich die Methoxylierung des Furanderivats 8 nicht mit zwei Äquivalenten Brom in der Kälte, sondern mit vier Äquivalenten Brom bei Raumtemperatur durchführte, erhielt ich eine Substanz mit der Summenformel $C_{10}H_{17}BrO_6$.

Im IR-Spektrum fehlt eine C=C-Bande, und die C=O-Bande bei 1745 cm^{-1} weist auf einen gesättigten Ester hin.

Offensichtlich hat sich ein bromiertes Tetrahydrofuran-derivat gebildet, dem die Struktur 17 oder 33 zuzuordnen ist.



17



33

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt vier Singulettts zwischen 3,33 ppm und 3,83 ppm für die vier Methoxygruppen. Das Acetal-Proton erscheint als Dublett bei 4,93 ppm ($J = 4,5\text{ Hz}$), das C-4-Proton absorbiert bei 4,53 ppm (Dublett, $J = 4,5\text{ Hz}$).

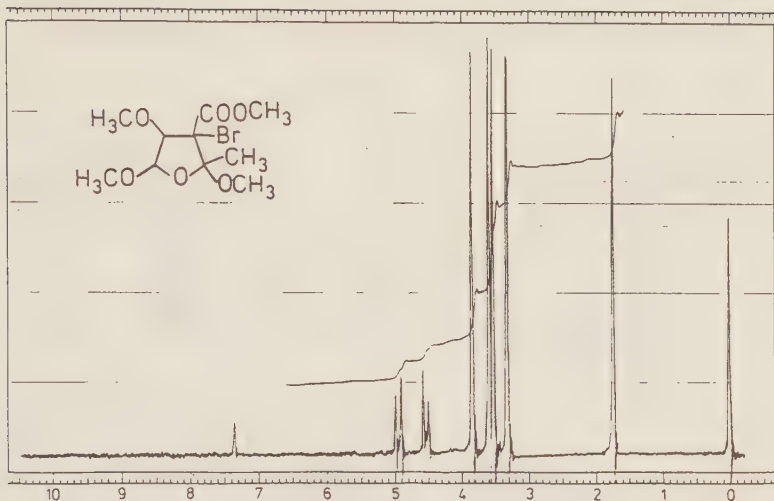


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von 17

Da auf diese Weise eine Unterscheidung zwischen 17 und 33 nicht möglich war, analysierte ich das ^{13}C -NMR-Spektrum des Bromderivats.

Im breitband-entkoppelten Spektrum kann man für zehn C-Atome zehn Singulettts beobachten. Nach off-resonance-Entkopplung wurden folgende Multiplizitäten registriert: C-3 erscheint als Singulett bei 70,6 ppm; C-4 als Dublett bei 86,2 ppm und C-5 als Dublett bei 108,0 ppm.

Daraus folgt, daß es sich bei der isolierten Substanz um 17 handelt. Bei dem Isomer 33 sollte wegen der starken Tieffeldverschiebung durch ein direkt benachbartes Sauerstoffatom das C-3 als Singulett bei ca. 100 ppm

erscheinen, das C-4 sollte als Dublett bei ca. 50 ppm auftreten.

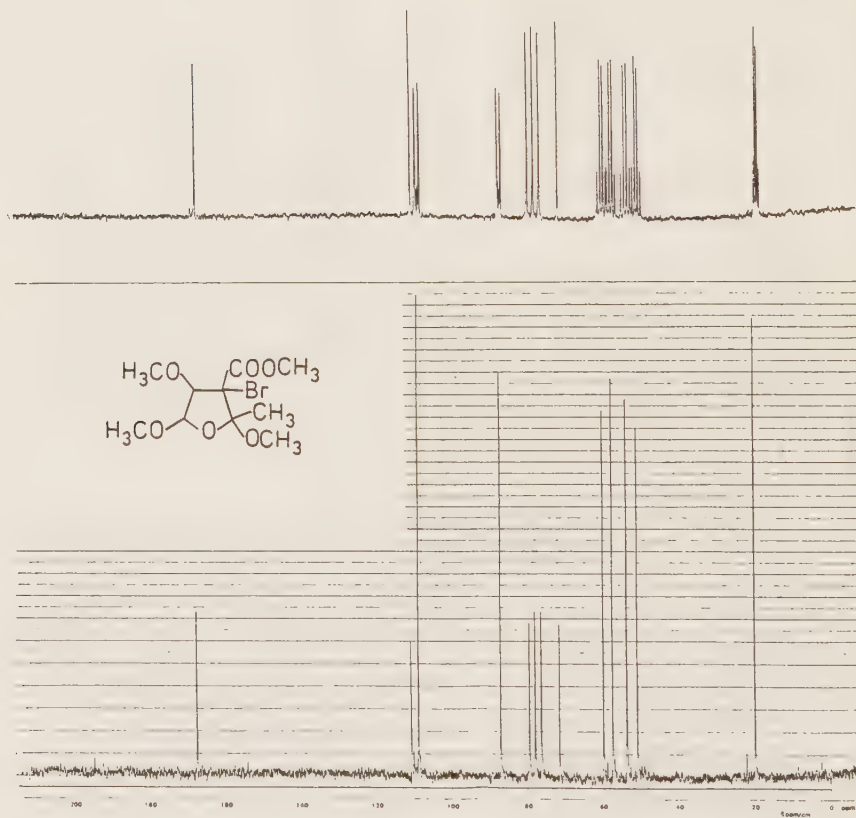
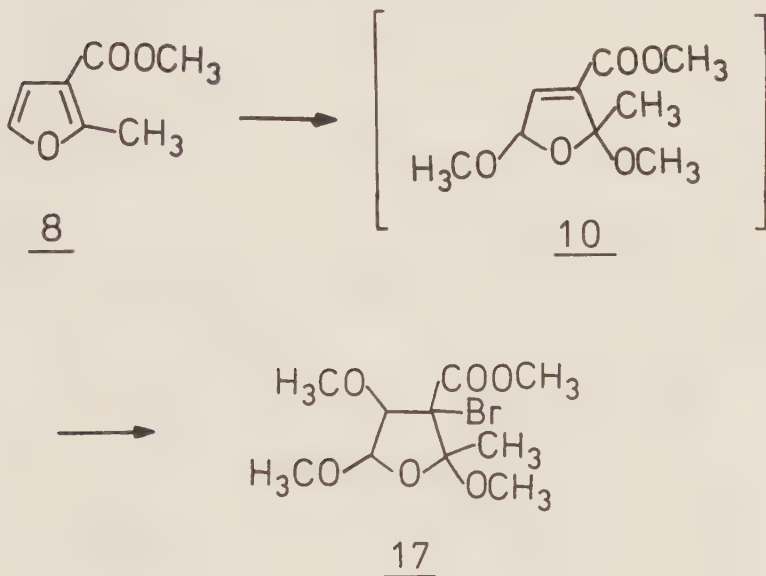


Abb. 4: ^{13}C -NMR-Spektrum von 17 mit off resonance

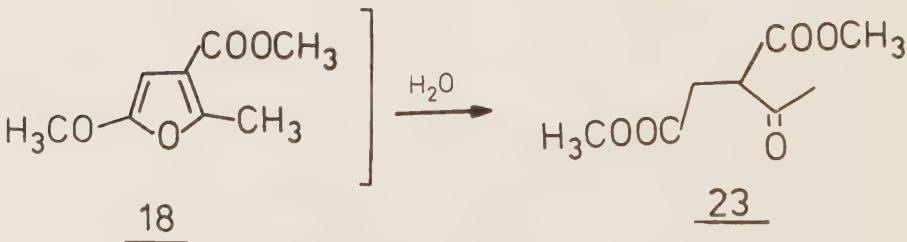
Im Massenspektrum fehlen die Molekülpeaks bei m/e 312 und m/e 314. Das ist auf die Abspaltung eines OCH_3 -Fragments zu m/e 281 bzw. m/e 283 zurückzuführen.

Bei der Bildung von 17 aus 8 wird vermutlich zunächst 10 entstehen, das anschließend alkoxybromiert wird.



Bemerkenswert ist noch, daß sowohl im ¹H- als auch im ¹³C-NMR-Spektrum nur ein Isomer zu erkennen ist. Wenn die Reaktion über das Dihydrofuranderivat 10 als Zwischenprodukt verläuft, so muß eine Epimerisierung am C-2 oder C-5 erfolgen, da 10 als Mischung von zwei Stereoisomeren anfällt (s. S.15). Gagnaire und Vottero beschrieben eine ähnliche Konfigurationsänderung für das 2,5-Dihydro-2,5-dimethoxyfuran (19)^{24a}).

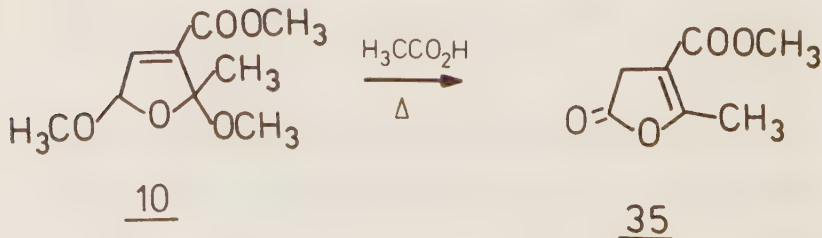
Zur Sicherung der Struktur reduzierte ich 17 mit Zink/Eisessig und erhielt Acetylbernsteinsäuredimethylester (23).



Es ist anzunehmen, daß durch Reduktion von 17 zunächst 34 entsteht, das durch zweimalige Abspaltung von Methanol in 18 übergeht. Die durch Säure katalysierte Ringöffnung von 18 ergibt dann 23.

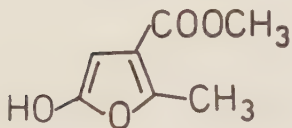
3.2.3. Reaktion mit Eisessig

Durch Erhitzen in Eisessig ließ sich 10 zum Dihydrofuranon 35 umsetzen (30% Ausbeute).

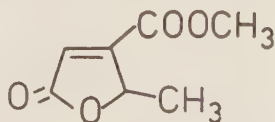


Der Ablauf der Reaktion läßt sich durch Abspaltung von Methanol zum Furanderivat 18 erklären. Dieses kann dann als Ketenacetal zum Lacton 35 spalten.

Das ^1H -NMR-Spektrum ist dem der Pyrrolinone 27a und 27b sehr ähnlich. Man erkennt bei 2,4 ppm das Signal der Methylgruppe, das durch Kopplung mit der CH_2 -Gruppe zu einem Triplett ($J = 2,5 \text{ Hz}$) aufgespalten ist. Die CH_2 -Gruppe erscheint als Quadruplett bei 3,45 ppm. Damit ist auszuschließen, daß 35 in der Enolform 36 oder als 2,5-Dihydrofuranon 37 vorliegt.



36



37

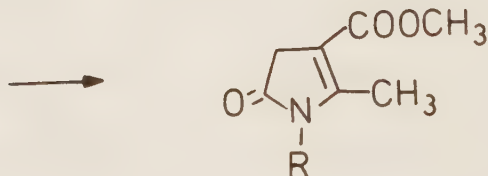
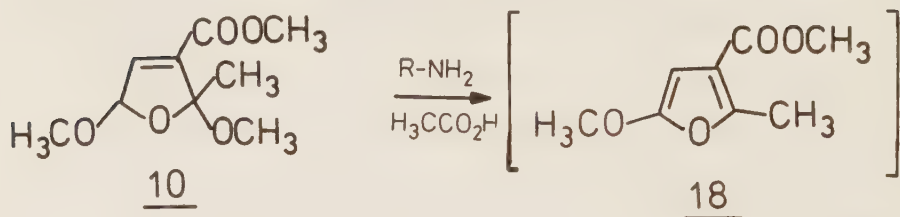
Dafür spricht auch das IR-Spektrum mit einer Carbonylbande bei 1800 cm^{-1} , die charakteristisch für β,γ -ungesättigte γ -Lactone ist.

Die Synthese des 35 entsprechenden Ethylesters aus Acetessigsäureethylester und Bromessigsäure wurde bereits von Couffignal et al. beschrieben³⁴⁾.

3.2.4. Reaktion mit Aminen in Eisessig

Wurde die Umsetzung von 10 mit Eisessig in Gegenwart der äquimolaren Menge eines Amins durchgeführt, so

erhielt ich die Lactame 27b bzw. 27c in Ausbeuten von 58% bzw. 38%*.

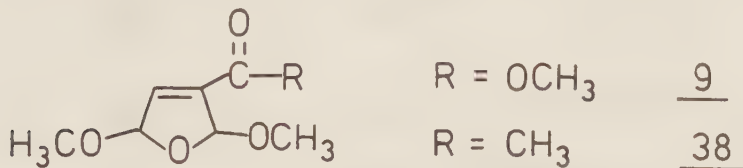


Auch diese Reaktion läßt sich durch Auftreten des Furan-derivats 18 als Zwischenprodukt erklären. Gestützt wird diese Annahme dadurch, daß 18 unter den gleichen Bedingungen zum Pyrrolinon 27b reagiert (s. S. 21).

*) Beide wurden bereits auf anderem Wege hergestellt³⁰⁾.

3.2.5. Nucleophile Additionen

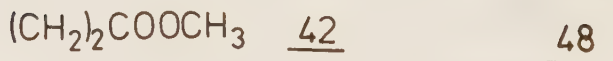
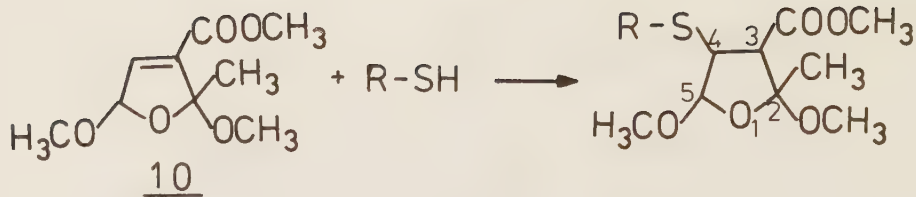
1982 beschrieben Janda und Mitarbeiter die Addition von Alkoholen, Lithiumdialkylcupraten sowie Essigsäure-ethylester und Malonsäurediethylester an die α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen 38 und 9^{20b,35}).



Meine Aufgabe war es, Additionsreaktionen des gut zugänglichen Furancarbonsäureesters 10 zu untersuchen und dabei Reaktionsprodukte zu gewinnen, die sich zur einfachen Synthese furan- und pyrrolanellierter Heterocyclen eignen.

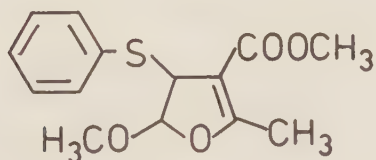
3.2.5.1. Addition von Mercaptanen

Eine Reihe von Thiophenolen und Mercaptanen ließ sich in guten Ausbeuten (86-98%) an den Dihydro-dimethoxymethyl-furancarbonsäureester 10 addieren.



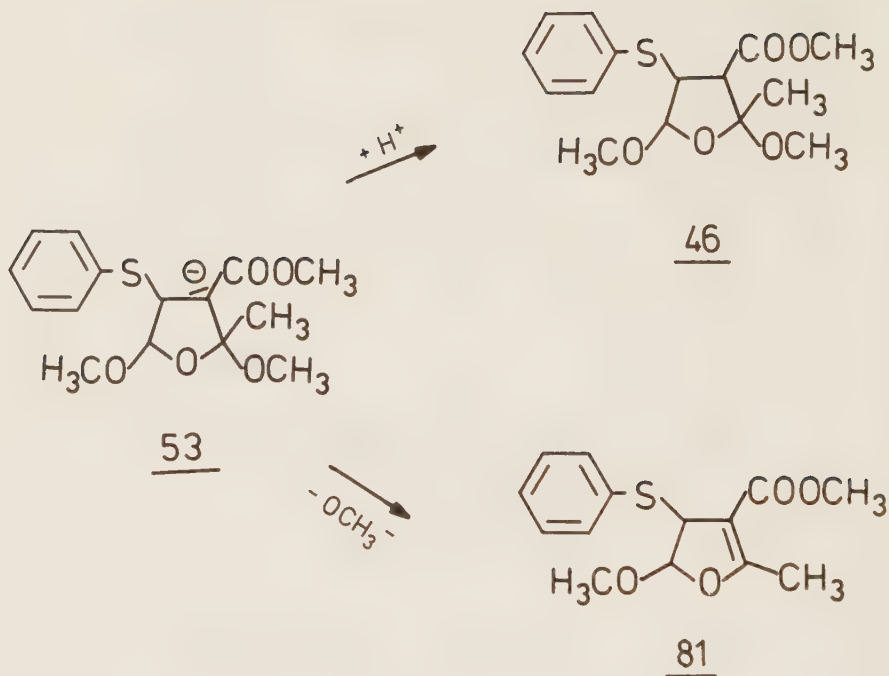
Als Katalysatoren verwendete ich Basen wie Piperidin oder Triton B³⁶), um den Thioalkohol in das nukleophile Thiolat zu überführen.

Als Lösungsmittel hat sich Isopropanol bewährt; ohne Lösungsmittel erhielt ich besonders bei der Addition von Thiophenolen neben dem gewünschten Tetrahydrofuran-derivat das 4,5-Dihydrofuranderivat (z. B. 81 neben 46, s. S. 62).

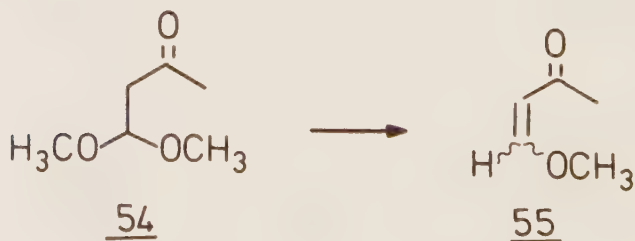


81

Das dürfte darauf zurückzuführen sein, daß durch Addition des Thiolats das Anion 53 entsteht, das sich dann durch Protonenaufnahme oder Methanolatabspaltung stabilisieren kann.



Ein entsprechendes Anion wurde auch als Zwischenprodukt bei der Methanoleliminierung aus dem Acetal **54** formuliert³⁷⁾.



Ohne Lösungsmittel erfolgt die Eliminierung schneller als die Protonierung. Mit einem protonenliefernden

Lösungsmittel wie Isopropanol erfolgt die Aufnahme eines Protons so rasch, daß Methanolat nicht mehr abgespalten werden kann.

Da durch die Addition zwei weitere Chiralitätszentren (C-3 und C-4) entstehen, ist für die Thioether 46-51 die Bildung von $2^4 = 16$ Stereoisomeren möglich, wobei je zwei Isomere ein Enantiomerenpaar darstellen.

Die Stereochemie der Additionsprodukte untersuchte ich am Beispiel der Verbindung 46.

Bei der Umsetzung des Dihydrofuranderivats 10 mit Thiophenol in Gegenwart von Piperidin erhielt ich zwei Diastereomere, 46a und 46b, die dem ^1H -NMR-Spektrum zufolge im Verhältnis 1 : 1 vorliegen. Aus dem Isomergemisch ließ sich 46a durch Kristallisation mit Methanol/Wasser isolieren (21% d. Th.).

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man die Methylgruppe am C-2 als Singulett bei 1,4 ppm; die beiden acetalischen Methoxylgruppen erscheinen bei 3,27 ppm und 3,54 ppm als Singuletts, die Ester-Methoxylgruppe liefert ein Singulett bei 3,8 ppm. Das Acetal-Proton wird durch ein Dublett bei 5,32 ppm ($J = 7$ Hz) wiedergegeben, das Dublett bei 3,4 ppm ($J = 8$ Hz) ist dem 3-C-Proton zuzuordnen. Das C-4-Proton koppelt mit diesen beiden Protonen und liefert so ein Doppeldublett bei 4,0 ppm ($J = 7$ Hz und $J = 8$ Hz).

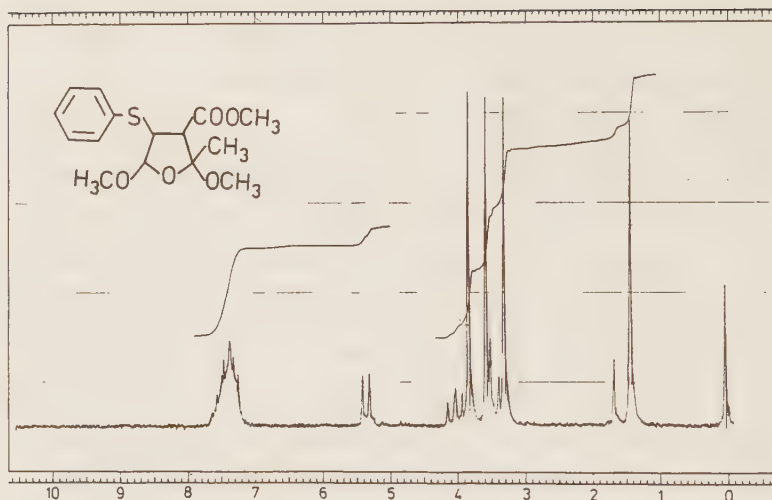


Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum von 46a

Da sich das Isomer 46b weder chromatographisch noch durch Kristallisation abtrennen ließ, versuchte ich, bei seiner Synthese die Bildung von 46a von vornherein zu verhindern. Das gelang dadurch, daß ich an Stelle des Isomerengemisches 10 das trans-Isomere 10b einsetzte. Tatsächlich erhielt ich so ausschließlich 46b (84%) (s. Formeln S. 39).

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt vier Singulets, die der Methylgruppe am C-2 (1,4 ppm), den acetalischen Methoxylgruppen (3,32 ppm und 3,43 ppm) und der Ester-Methoxylgruppe (3,73 ppm) entsprechen. Das Acetal-Proton erscheint als Dublett bei 5,02 ppm ($J = 5 \text{ Hz}$), das 4-C-Proton erkennt man als Doppeldublett bei 4,03 ppm ($J = 5 \text{ Hz}$ und $J = 9 \text{ Hz}$). Das Dublett des Protons am

C-3 liegt bei 3,2 ppm und wird z. T. vom Signal einer Methoxylgruppe überlagert.

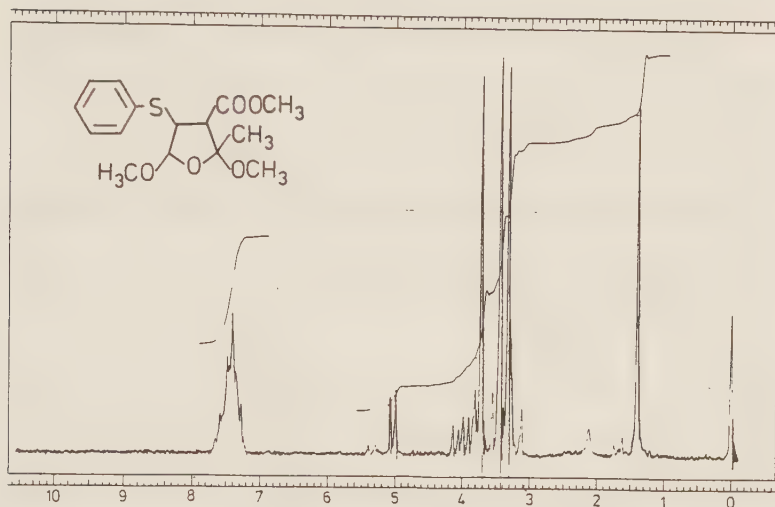


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von **46b**

Überraschend verlief die Umsetzung des Isomers **10b** mit Thiophenol und Triton B als Katalysator: Es entstanden zwei Diastereomere im Verhältnis 1 : 1. Wie das ^1H -NMR-Spektrum der Mischung zeigt, ist eines der beiden identisch mit **46b**. Das andere war jedoch bei der piperidin-katalysierten Reaktion nicht beobachtet worden. Dieses Isomer, **46c**, ließ sich mit Hilfe des Chromatotrons isolieren (29% Ausbeute).

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man ein Singulett bei 1,63 ppm für die Methylgruppe am C-2. Die beiden Methoxylgruppen am C-2 und C-5 liefern je ein Singulett bei

3,40 ppm und 3,43 ppm, die Protonen des Methylesters erscheinen als Singulett bei 3,8 ppm. Durch Kopplung mit dem Acetal-Proton (Dublett bei 5,28 ppm, $J = 2$ Hz) ist das Signal des 4-C-Protons bei 3,68 ppm zu einem Dublett ($J = 2$ Hz) aufgespalten. Das Singulett bei 3,57 ppm läßt sich dann dem Proton am C-3 zuordnen.

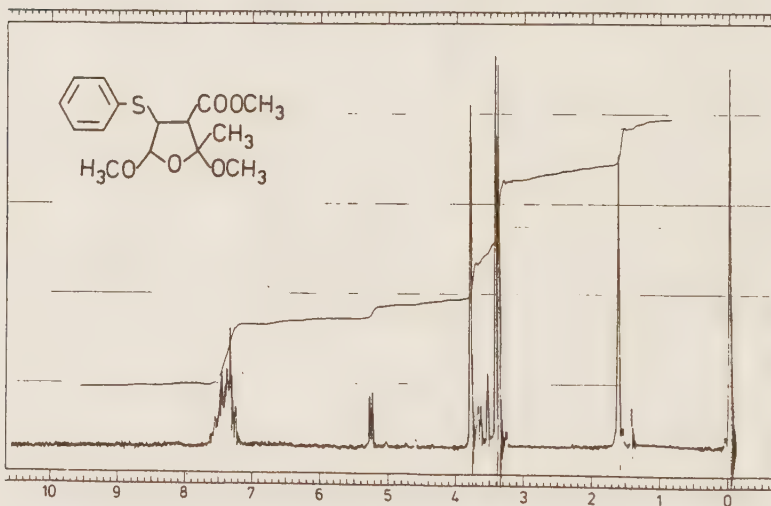


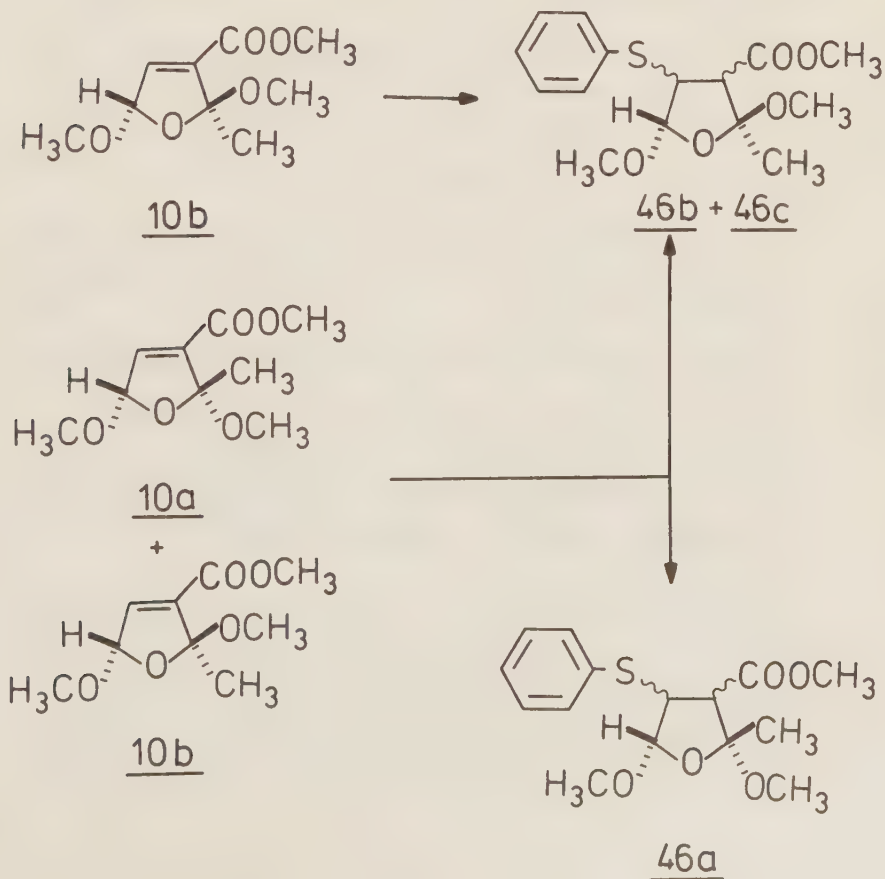
Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von 46c

In der Literatur sind die ^1H -NMR-Spektren zahlreicher Tetrahydrofuranerivate beschrieben (20b,24,38). Eine sichere Zuordnung der Konfiguration an Hand der chemischen Verschiebung bzw. der Kopplungskonstanten ist aber im allgemeinen nicht möglich. Das ist u. a. darauf zurückzuführen, daß man die für die Anwendung der Karp-lusgleichung benötigten Diederwinkel nur schwer ab-

schätzen kann, wenn die Konformation des Tetrahydrofuranrings nicht bekannt ist^{38c,f,39}).

Auch Untersuchungen zur Stereochemie von nucleophilen Additionen an aktivierte Doppelbindungen tragen nicht zur Strukturaufklärung von 46 bei, da diese sowohl cis- als auch trans-Additionsprodukte liefern können⁵⁰).

Lediglich über die relativen Konfigurationen am C-2 und C-5 läßt sich eine Aussage treffen: Aus dem Isomeren 10b entstehen nur 46b und 46c, während das Gemisch der Isomeren 10a und 10b zu 46a, 46b und 46c reagiert.

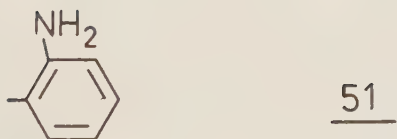
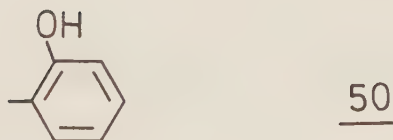
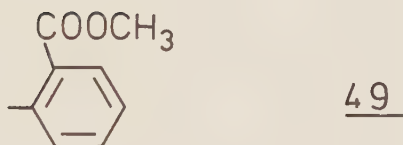
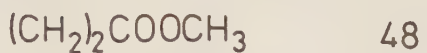
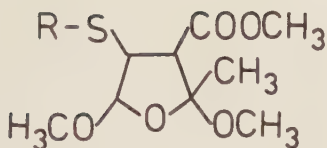


Somit sind bei 46a die beiden Methoxylgruppen cis-ständig, während sie bei 46b und 46c in trans-Position angeordnet sind. Auf eine weitere Aufklärung der räumlichen Struktur - z. B. mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse - wurde verzichtet, weil bei der geplanten Umsetzung der Tetrahydrofuranerivate zu Pyrrolen bzw. Furanen alle Stereoisomeren von 46 das gleiche Produkt liefern würden.

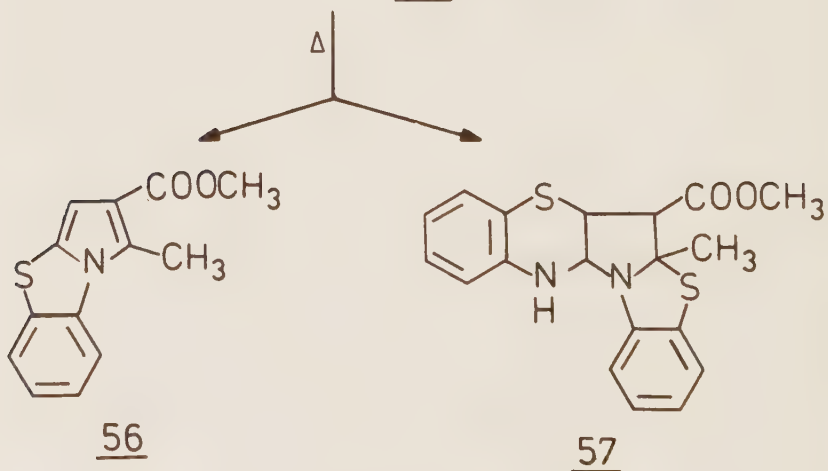
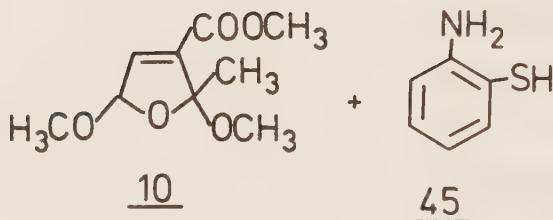
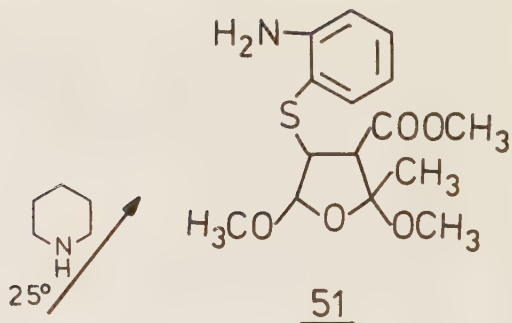
Die durch Amine katalysierten Additionen der anderen Mercaptane an den Ester 10 verliefen ähnlich. So zeigen die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 47 und 48, daß auch hier jeweils zwei Diastereomere nebeneinander vorliegen. Bei der Addition substituierter Thiophenole entstehen sogar mindestens drei Diastereomere, wie man an den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 49-51 erkennt.

Aus dem Isomerengemisch 49 kristallisierte auf Zugabe von Methanol/Wasser ein Diastereomer, 49a, in 23proz. Ausbeute aus.

Hydroxy- und Aminomercaptane reagieren erwartungsgemäß an der SH-Gruppe: In den IR-Spektren von 50 und 51 fehlen im Bereich zwischen 2550 cm^{-1} und 2600 cm^{-1} SH-Banden, während die OH- bzw. NH_2 -Banden bei 3300 cm^{-1} bis 3500 cm^{-1} deutlich zu erkennen sind.



Beim Umsetzen des Esters 10 mit o-Aminothiophenol in siedendem Methanol und ohne Katalysator erhielt ich statt eines Additionsprodukts zwei Verbindungen mit anderer Struktur, 56 (11%) und 57 (23% Ausbeute).



Im IR-Spektrum von 56 weist die Carbonylbande bei 1710 cm^{-1} auf einen α,β -ungesättigten oder Aryl-Ester hin. Im ^1H -NMR-Spektrum fehlen die Signale für die acetalischen Methoxygruppen zwischen 3 ppm und 3,5 ppm, wäh-

rend die Ester-Methoxylgruppe als Singulett bei 3,87 ppm absorbiert. Das Singulett bei 3,03 ppm ist der aromatischen Methylgruppe zuzuordnen, und das Singulett bei 6,6 ppm entspricht dem C-3-Proton. Die vier Phenyl-Protonen liefern ein Multiplett bei 7,23 ppm bis 7,97 ppm.

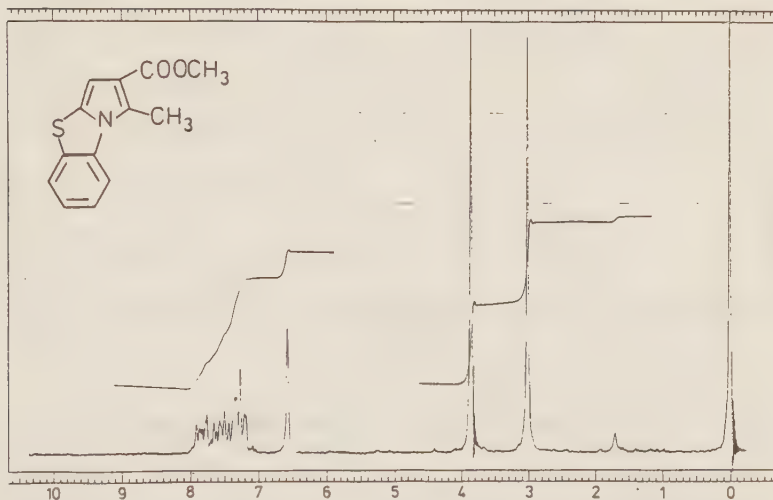


Abb. 8: ^1H -NMR-Spektrum von 56

Das IR-Spektrum von 57 zeigt eine NH-Bande bei 3330 cm^{-1} und eine Ester-Carbonylbande bei 1735 cm^{-1} .

Im ^1H -NMR-Spektrum wird bei 4,3 ppm ein breites Singulett für das NH-Proton registriert. Nachdem dieses Signal durch Zusatz von D_2O verschwunden ist, erkennt man ein Doppeldublett bei 4,15 ppm ($J = 6\text{ Hz}$ und $J = 11\text{ Hz}$), das dem C-6a-Proton zuzuordnen ist. Das C-6a-Proton koppelt mit dem C-6-Proton (Dublett bei 3,53

ppm, $J = 11$ Hz) und mit dem C-12a-Proton (Dublett bei 4,75 ppm, $J = 6$ Hz).

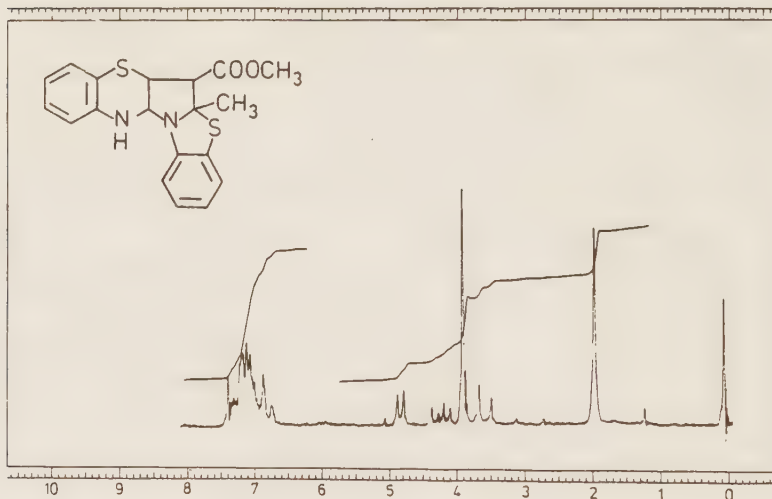
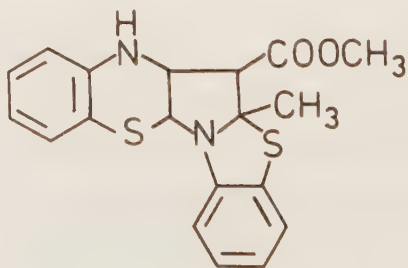


Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von 57 nach Zusatz von D_2O

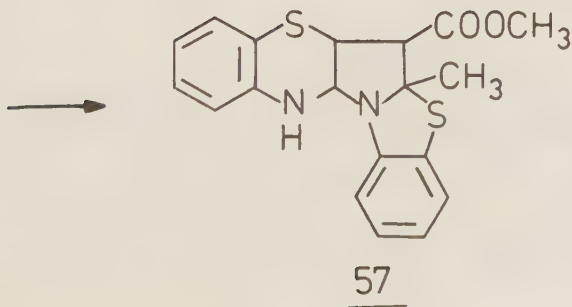
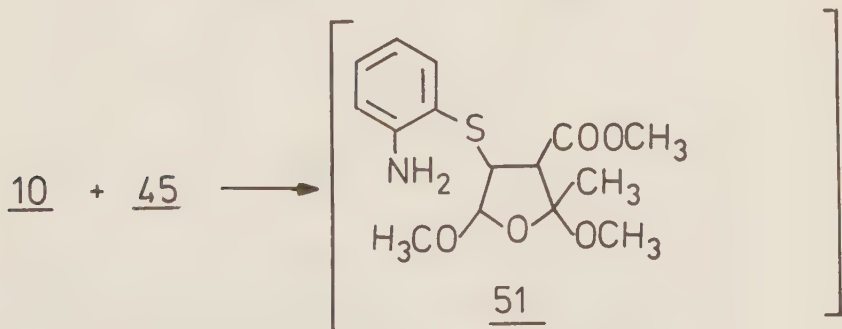
Die isomere Struktur 58 konnte anhand des ^{13}C -NMR-Spektrums ausgeschlossen werden.



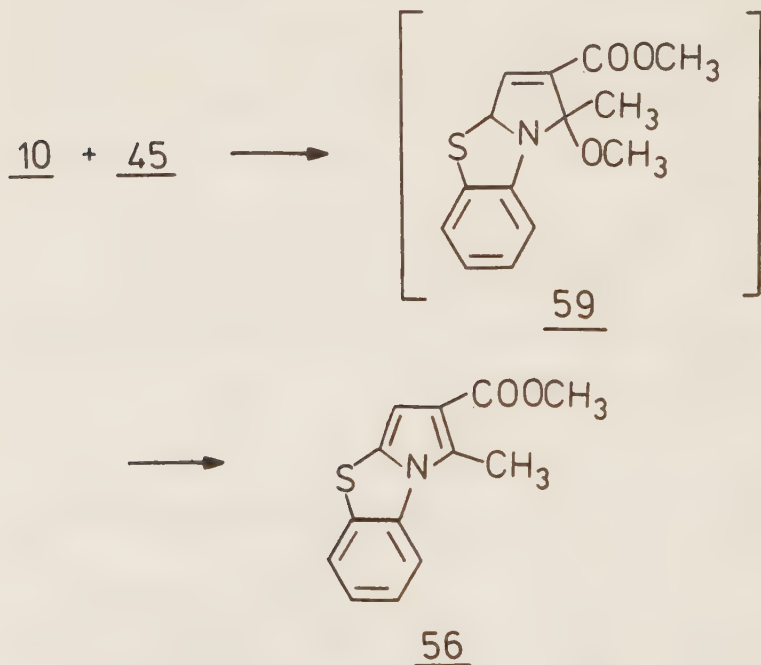
58

Nach off-resonance-Entkopplung sollte das Spektrum von 58 drei Dubletts bei ca. 60 ppm für die drei C-Atome 6, 6a und 12a zeigen; für die entsprechenden C-Atome der Verbindung 57 sollten dagegen Dubletts bei ca. 45 ppm, 60 ppm und 80 ppm erscheinen. Tatsächlich werden drei Dubletts bei 43,3 ppm, 60,3 ppm und 78,7 ppm registriert.

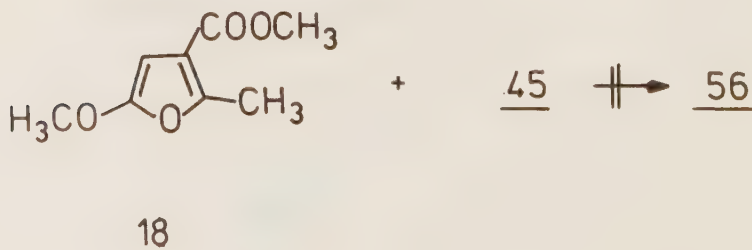
Die Bildung von 57 erfolgt möglicherweise durch Addition des o-Aminothiophenols 45 an die aktivierte Doppelbindung des Esters 10 und anschließenden Austausch der Methoxygruppen.



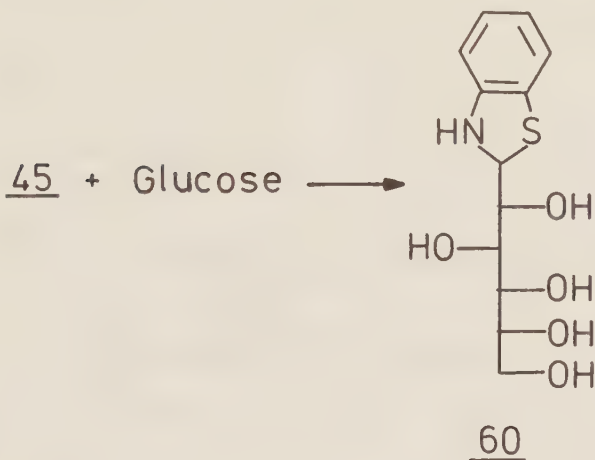
Die Reaktion zum Benzopyrrolthiazol 56 könnte über das N,S-Acetal 59 verlaufen:



Das Furanderivat 18 ist hier wahrscheinlich kein Zwischenprodukt, da es sich durch Erhitzen mit 45 nicht in 56 überführen ließ.



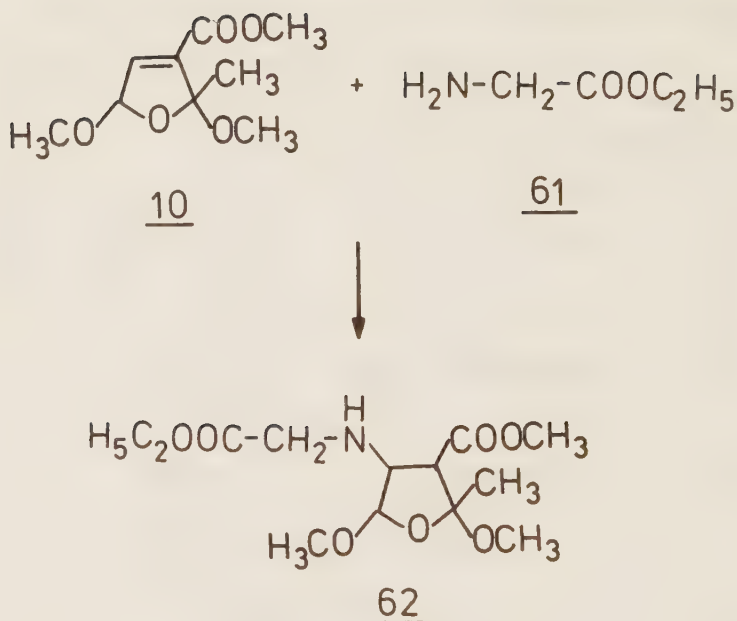
Eine ähnliche Umacetalisierung zum N,S-Acetal wurde z. B. von Ferrier und Mitarbeitern beschrieben⁴¹⁾: Durch Erhitzen von Glucose und o-Aminothiophenol in Ethanol erhielten sie 60 in 86proz. Ausbeute.



3.2.5.2. Addition von Aminen

Während bei der nucleophilen Addition von Mercaptanen, Alkoholen oder CH-aciden Verbindungen das entsprechende Anion am β -C-Atom des Akzeptors angreift, erfolgt mit Aminen der Angriff über die freie NH_2 -Gruppe⁴²⁾. Daher ist hier im allgemeinen kein Katalysator erforderlich⁴³⁾.

Durch Erhitzen von 10 mit Glycinethylester-Hydrochlorid sowie einer äquimolaren Menge Kaliumhydroxid in Methanol erhielt ich in guter Ausbeute den heterocyclisch substituierten Aminosäureester 62 als eine Mischung von mindestens drei Diastereomeren ($^1\text{H-NMR-Spektrum}$).

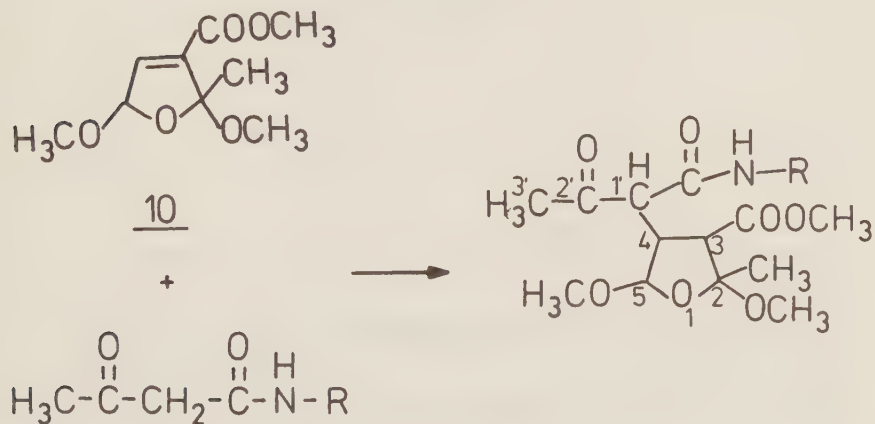


3.2.5.3. Addition von CH-aciden Verbindungen

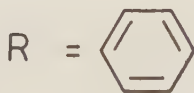
Die als "Michael-Addition" bekannte Umsetzung CH-acider Verbindungen mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen erfolgt meistens in Anwesenheit einer starken Base zur Erzeugung des nucleophilen Carbanions^{43a,44}). Das Additionsprodukt kann besonders bei Verwendung einer äquimolaren Menge Base Folgereaktionen wie Ester- und Aldolkondensationen eingehen. Da mein Ziel die Synthese anellierter Furan- bzw. Pyrrolderivate war, setzte ich die Base immer in äquimolarer Menge ein, um so z. B. eine Dieckmann-Kondensation des Additionsprodukts zu ermöglichen.

Ich fand, daß der Ester 10 mit doppelt aktivierten CH-aciden Verbindungen in Gegenwart von Natriumhydrid oder Natriummethanolat reagierte. Die Ausbeuten waren allerdings teilweise mäßig (8% bis 60%); es bildeten sich Zersetzungsprodukte, die zu einer starken Braunfärbung des Ansatzes führten.

Relativ glatt und ohne Folgereaktionen verlief die Addition der Acetessigesterderivate 63 und 64, wenn ich als Base Natriumhydrid verwendete (45% bzw. 60% Ausbeute).

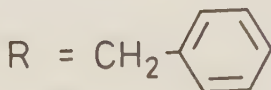


63



65

64



66

Da mit dem C-1' ein weiteres Asymmetriezentrum eingeführt wurde, ist hier die Bildung von je $2^4 = 16$ Diastereomeren möglich; davon ließen sich jeweils zwei isolieren.

Durch fraktionierte Kristallisation gelang die Trennung der beiden Isomere des Benzylamids 66, 66a (33%) und 66b (27% d. Th.).

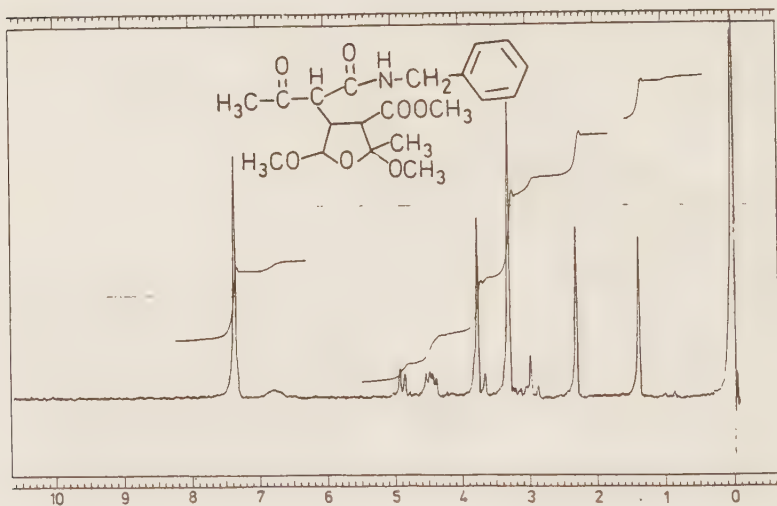


Abb. 10: ^1H -NMR-Spektrum von 66a

Im ^1H -NMR-Spektrum von 66a erkennt man die C-2-Methylgruppe als Singulett bei 1,37 ppm, die beiden acetalischen Methoxylgruppen fallen zu einem Singulett bei 3,3 ppm zusammen. Die Esterprotonen liefern ein Singulett bei 3,77 ppm. Im Bereich von 2,8 ppm bis 3,8 ppm absorbieren auch die Protonen am C-3, C-4 und C-1'; für das Acetal-Proton wird ein Dublett bei 4,88 ppm ($J = 5 \text{ Hz}$)

registriert. Das NH-Proton erscheint bei 6,8 ppm als breites Singulett, das nach D₂O-Zugabe verschwindet. Für die CH₂-Gruppe beobachtet man zwei Dubletts (J = 6Hz) bei 4,43 ppm und 4,48 ppm; nach D₂O-Zugabe fallen diese zu zwei Singulett zusammen, außerdem verschwindet die breite Bande für das Amid-Proton bei 6,8 ppm.

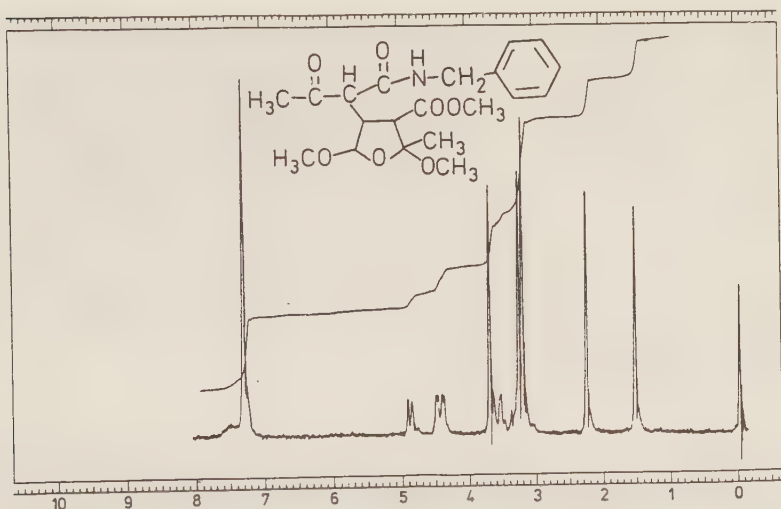


Abb. 11: ¹H-NMR-Spektrum von 66b

Im ¹H-NMR-Spektrum von 66b erscheint die C-2-Methylgruppe bei 1,57 ppm als Singulett. Die beiden Singulett bei 3,24 ppm und 3,3 ppm für die acetalischen Methoxylgruppen und das Singulett bei 3,73 ppm für die Ester-Methoxylgruppe überlagern die Signale der Protonen am C-3, C-4 und C-1'. Das Dublett bei 4,9 ppm (J = 4 Hz) läßt sich dem Acetal-Proton zuordnen. Die chemi-

sche Verschiebung der CH_2 -Protonen in den Spektren von 66a und 66b unterscheidet sich nicht.

Die IR-Spektren von 66a und 66b sind zwischen 1600 cm^{-1} und 1700 cm^{-1} unterschiedlich: Während das Spektrum von 66b eine Esterbande bei 1750 cm^{-1} und eine Ketobande bei 1720 cm^{-1} zeigt, liefert 66a zwei Carbonylbanden bei 1730 cm^{-1} und 1740 cm^{-1} .

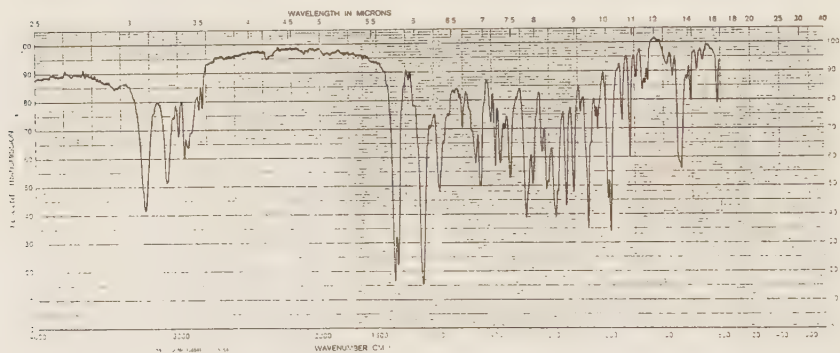


Abb. 12: IR-Spektrum von 66a

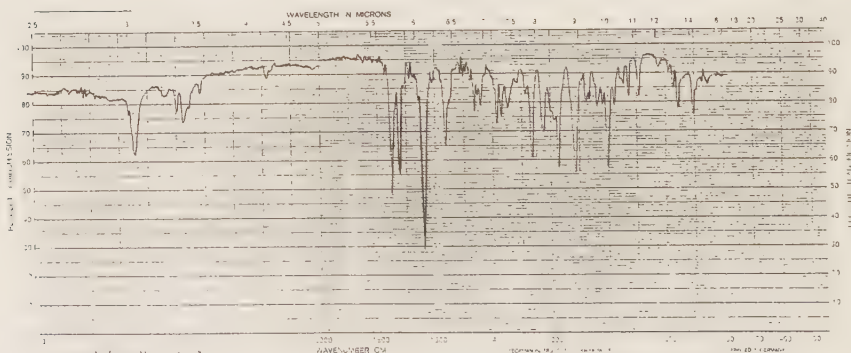


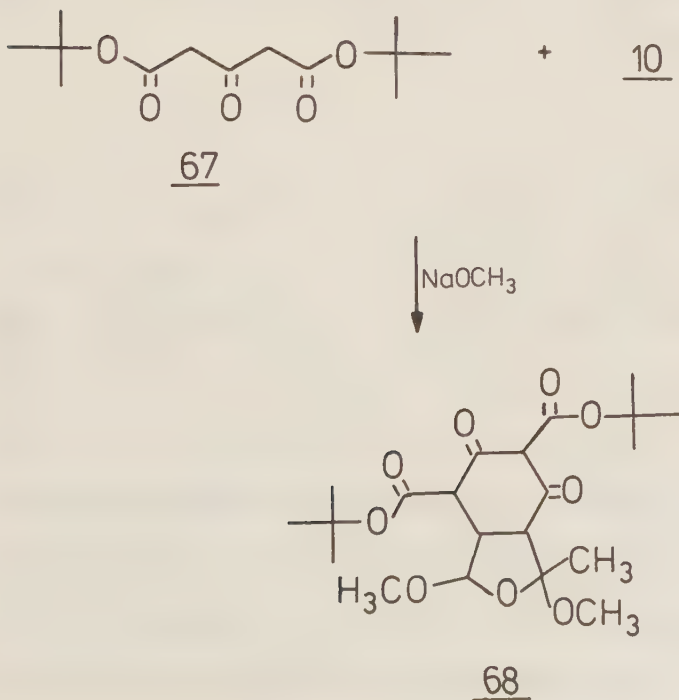
Abb. 13: IR-Spektrum von 66b

Bei der Aufarbeitung von 65 fiel ein Öl an, das mit Methanol zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Ich erhielt so das Diastereomer 65a (24% d. Th.). Weitere 21% eines Gemisches von zwei Isomeren, 65a und 65b, kristallisierten auf Zugabe von Ether aus der eingegangenen Mutterlauge aus.

Bei anderen Umsetzungen des Esters 10 mit CH-aciden Verbindungen folgten der Michael-Addition weitere Reaktionen .

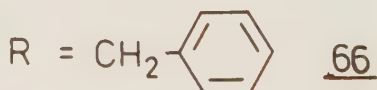
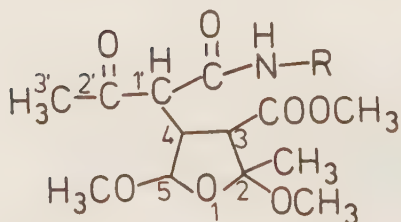
So erhielt ich mit Acetondicarbonsäuredi-tert.-butylester 67 in Methanol/Natriummethanolat ein Öl, aus dem das Cyclohexandion-Derivat 68 auskristallisierte (9% Ausbeute).



Hier schloß sich der Michael-Addition eine Dieckmann-Kondensation an. Muxfeldt et al. beschrieben eine vergleichbare Reaktion von Acetondicarbonsäuredimethylester mit Benzylidenmalonester⁴⁵⁾.

Im ¹H-NMR-Spektrum fehlt das Signal für die Protonen des Methylesters, hinzugekommen sind die beiden Singuletts bei 1,53 ppm und 1,57 ppm für die beiden tert.-Butylgruppen. Der auf Zusatz von D₂O verschwindende Peak bei 14,92 ppm deutet darauf hin, daß 68 zum Teil in der Enolform vorliegt.

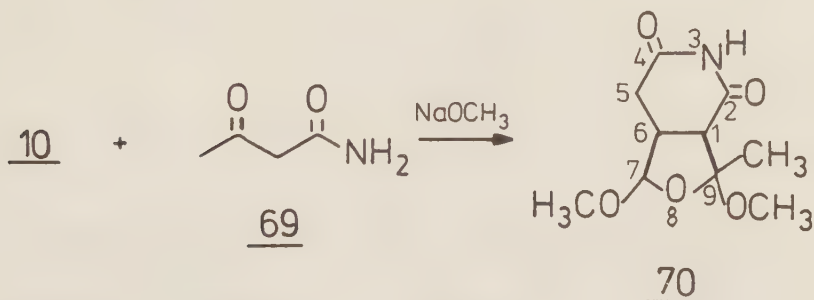
Daß die Acetessigesterderivate 65 und 66 nicht in ähnlicher Weise zu Cyclohexandionen reagierten, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß das C-1'-Proton acider ist als die C-3'-Protonen.



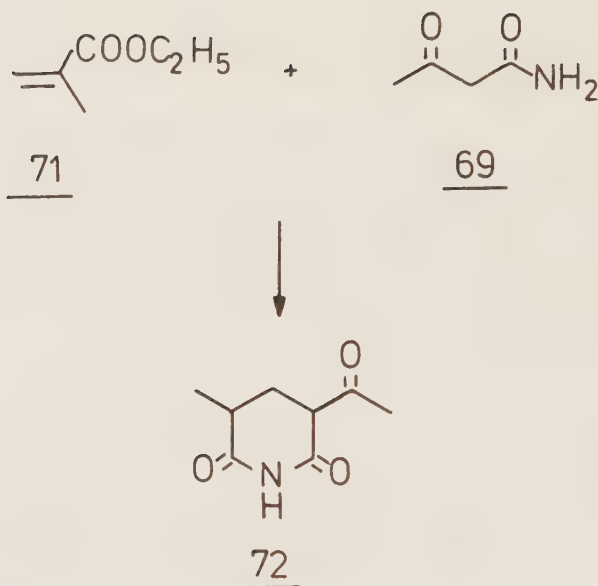
Im ¹H-NMR-Spektrum des nach der Aufarbeitung erhaltenen Öls sieht man kein Signal für ein olefinisches Proton mehr, aber deutlich den Peak der Estermethoxylgruppe. Demnach ist die geringe Ausbeute wahrscheinlich auf eine unvollständig ablaufende Cyclisierung zurückzuführen.

ren. Es gelang mir nicht, die Ausbeute durch Verwendung anderer Basen (Kalium-tert.-butanolat, Natriumhydrid) zu verbessern.

Bei der Umsetzung von 10 mit Acetessigsäureamid (69) in Methanol/Natriummethanolat entstand durch Michael-Addition mit anschließender Esterspaltung und Cyclisierung unter Eliminierung von Methanol und einer Acetylgruppe das Furo-piperidindion 70 (38% Ausbeute).



Ähnlich verlief die 1974 beschriebene Reaktion von Acrylsäureestern, z. B. 71, mit Acetessigsäureamid (69), bei der 72 in einer Ausbeute von 29% erhalten wurde⁴⁶⁾; hier erfolgte allerdings keine Abspaltung der Acetylgruppe. Michael-Additionen mit anschließender Esterspaltung beschrieben z. B. Stetter und Coenen für 1-Alkyl-cyclohexan-2,6-dione⁴⁷⁾.



Das aus Methanol auskristallisierte Tetrahydrofuran-derivat 70 bestand hauptsächlich aus einem der 8 möglichen Diastereomere; wegen der schlechten Ausbeute, die eine Bildung weiterer Isomere nicht ausschließt, läßt sich daraus jedoch nicht auf eine Epimerisierung am C-7 oder C-9 schließen.

Im ^1H -NMR-Spektrum des umkristallisierten Piperidinderivs 70 fehlen Signale einer Estermethoxylgruppe (bei 3,5 ppm bis 4 ppm) und einer α -Carbonyl-Methylgruppe (bei 1,9 ppm bis 2,6 ppm). Das Singulett bei 1,67 ppm ist der Methylgruppe am C-9 zuzuordnen; das breite Singulett bei 9,67 ppm, das nach D_2O -Zugabe verschwindet, entspricht dem NH-Proton. Das Dublett für die CH_2 -Gruppe bei 2,75 ppm und die beiden Singuletts für die

acetalischen Methoxylgruppen bei 3,28 ppm und 3,4 ppm überlagern die Signale für die Protonen am C-1 und C-6. Das Acetal-Proton liefert ein Singulett bei 4,83 ppm.

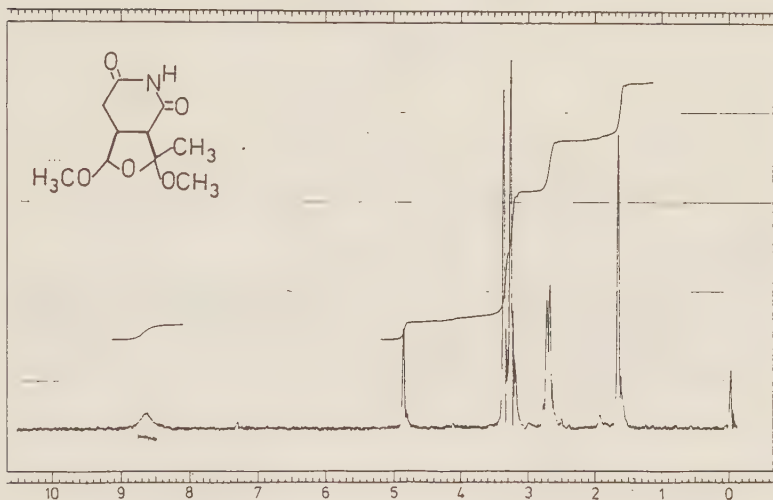
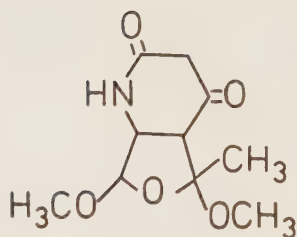


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von 70

Da die Addition des Acetessigsäureamids 69 sowohl mit dem N-Atom als auch mit dem α -C-Atom erfolgen kann, wäre auch die Bildung des Amids 73 denkbar*.

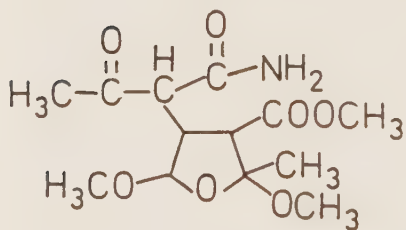
*Einfache Amide wie z. B. Acetamid reagieren hier bevorzugt an der NH_2 -Gruppe⁵⁸).



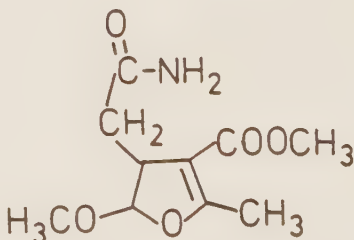
73

Im Spektrum dieser Verbindung sollte jedoch die CH₂-Gruppe mit einem Signal bei 3 ppm bis 4,5 ppm auftreten.

Nach Abtrennung des Imids 70 durch Extraktion mit Wasser konnte ich noch zwei Nebenprodukte, 74 und 75, in je 5proz. Ausbeute isolieren.



74

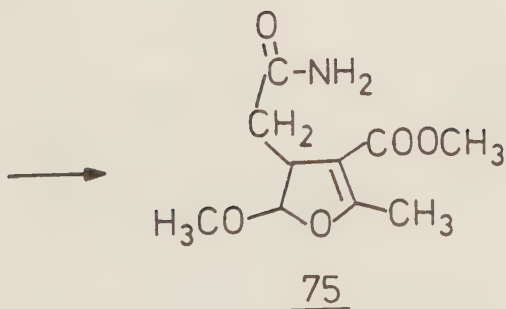
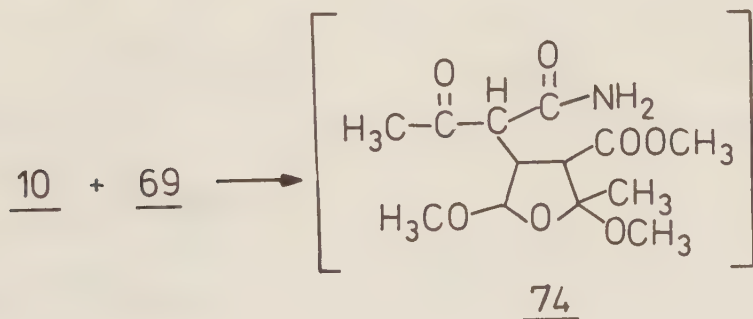


75

74 erhielt ich, wenn die Umsetzung bei Raumtemperatur durchgeführt wurde, 75 bildete sich beim Erhitzen unter Rückfluß. Die beiden Additionsprodukte waren durch Addition der CH₂-Gruppe des Acetessigsäureamids entstanden: In den ¹H-NMR-Spektren entsprechen die nach

D₂O-Zugabe verschwindenden Signale zwischen 6 ppm und 7 ppm jeweils zwei NH-Protonen. Auch die IR-Spektren passen besser zu C-Additionsprodukten, da zwischen 1500 cm⁻¹ und 1600 cm⁻¹ kein Peak registriert wird; in diesem Bereich müßte bei N-monosubstituierten Amiden die AmidII-Bande erscheinen.

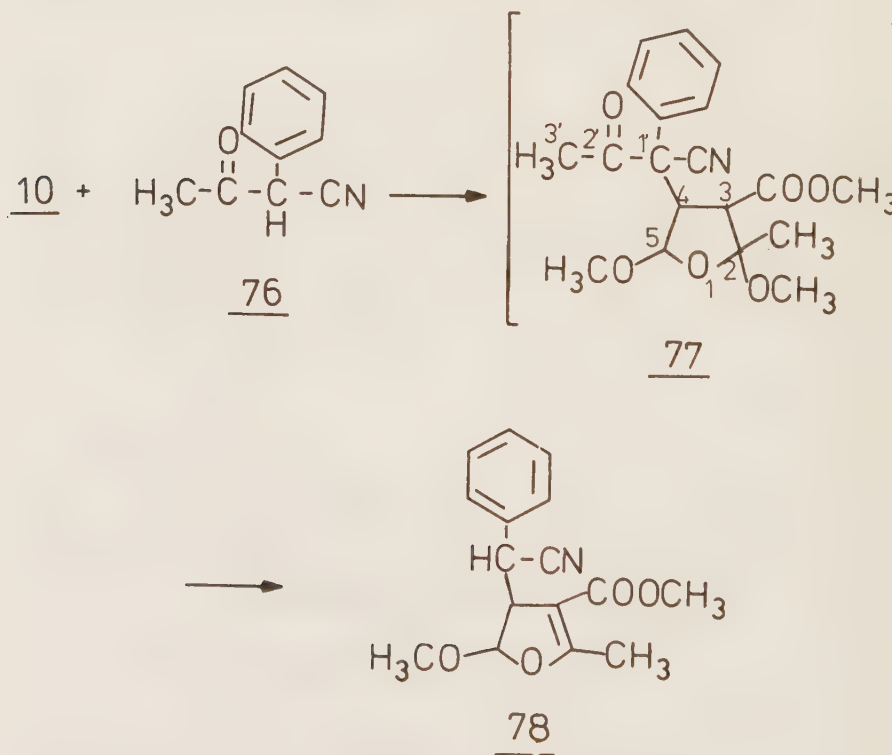
Beim Amid 75 folgten der Addition Esterspaltung und Eliminierung von Methanol:



Im ¹H-NMR-Spektrum von 75 wird neben dem Signal der Ester-Methoxylgruppe bei 3,75 ppm nur ein Singulett für eine acetalische Methoxylgruppe registriert (3,52 ppm).

Charakteristisch ist die Tieffeldverschiebung des Signals für die Methylgruppe am C-2: Während dies bei Tetrahydrofuran-derivaten bei 1,4 ppm bis 1,7 ppm liegt, erscheint es hier infolge der benachbarten C=C-Doppelbindung bei 2,25 ppm.

Die Umsetzung des Esters 10 mit dem Nitril 76 in siedendem Methanol/Natriummethanolat verlief ähnlich.

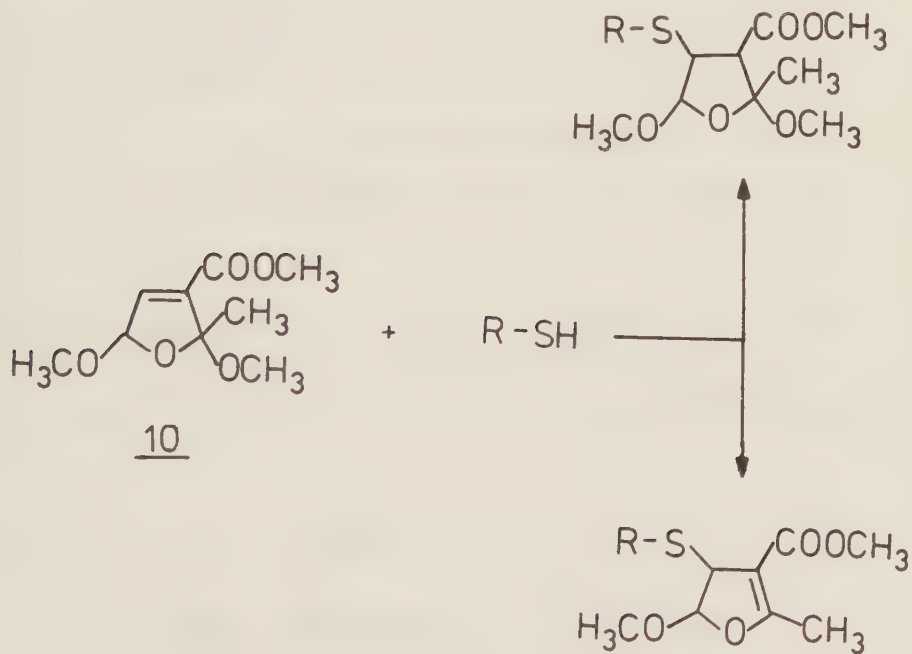


Die Esterspaltung sollte hier durch das Fehlen eines Protons am C-1' des Zwischenprodukts begünstigt sein; ein Anion, das die Carbonylaktivität der benachbarten Ketogruppe vermindert, kann sich so nicht bilden.

4. Reaktionen der Tetrahydrofuranerivate*

4.1. Synthese von Dihydrofuranen

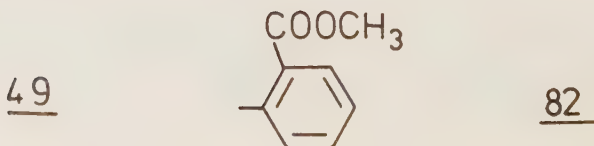
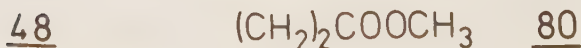
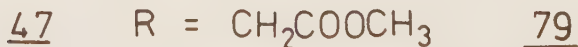
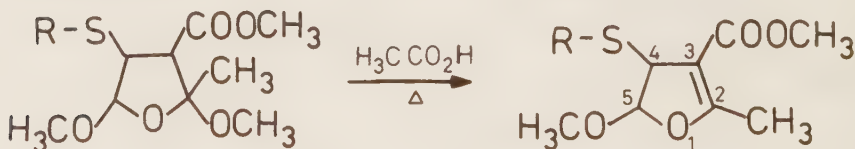
Bei der Umsetzung des Esters 10 mit Mercaptanen/ Piperidin hatte ich neben den Additionsprodukten Dihydrofuranerivate erhalten.



*Eingesetzt wurden die bei der Addition an den Ester 10 erhaltenen Stereoisomerengemische.

Durch Eliminierung von Methanol sollte sich z. B. 47 ($R = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$) in 79 überführen lassen. Da das C-3-Proton durch die benachbarte Methoxycarbonylgruppe acidifiziert wird, versuchte ich die Methanolabspaltung durch Basen zu katalysieren³⁷⁾. Mit Ethyldiisopropylamin (Hünigbase) erhielt ich jedoch 47 unverändert zurück, während mit Kalium-tert.-butanolat nur ein geringer Teil von 47 zu 79 reagierte. Bessere Ergebnisse lieferte die Umsetzung mit Säuren: Bei kurzem Erhitzen in Eisessig erfolgte vollständige Eliminierung von Methanol zum Dihydrofuranderivat 79.

Die Reaktion ließ sich auch mit anderen Additionsprodukten (46, 48, 49) in guten Ausbeuten durchführen (63% bis 83%).



Im IR-Spektrum von 81 erscheint die Bande des α,β -ungesättigten Esters bei 1700 cm^{-1} , während die C=C-Doppelbindung einen Peak bei 1645 cm^{-1} liefert.

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man ein Dublett ($J = 1\text{ Hz}$) bei 5,4 ppm, das dem Acetal-Proton zuzuordnen ist. Das C-4-Proton koppelt mit dem Acetal-Proton und den C-2-Methylprotonen und liefert so ein Multiplett bei 4,4 ppm; das Dublett für die C-2-Methylgruppe liegt infolge der benachbarten Doppelbindung bei 2,2 ppm ($J = 1\text{ Hz}$).

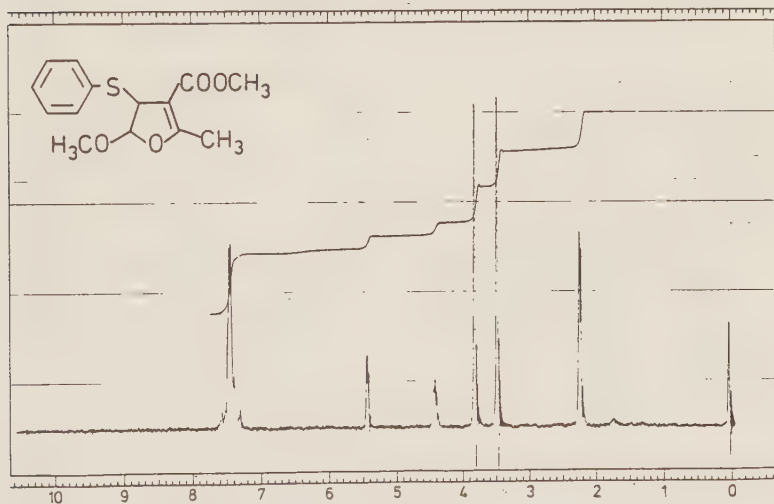


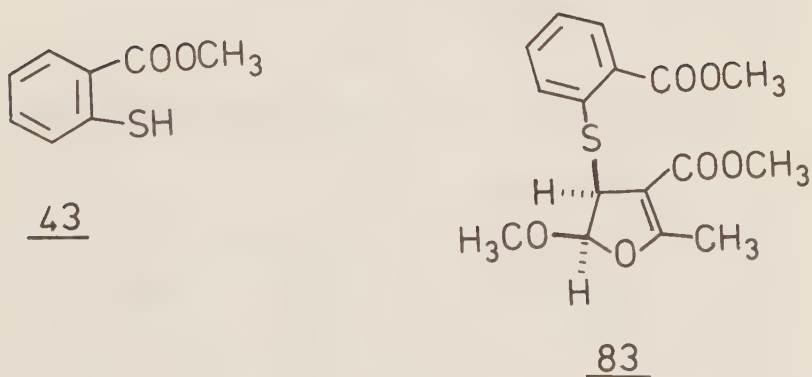
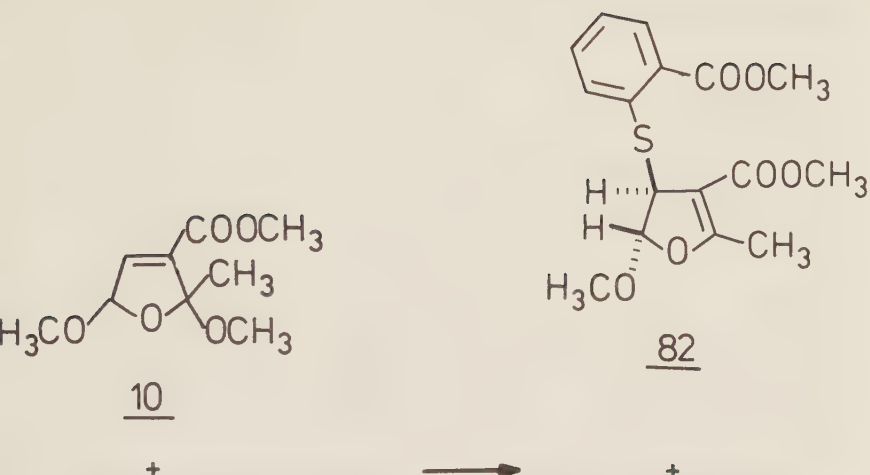
Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von 81

Offensichtlich ist also aus der Mischung der beiden diastereomeren Tetrahydrofuranerivate 46a und 46b nur ein Dihydrofuranerivat entstanden. Das war auch zu erwarten, da 46a und 46b sich lediglich durch die

Stellung der acetalischen Methoxylgruppen (cis- bzw. trans-Stellung) unterscheiden (s. S. 39).

Die ^1H -NMR-Spektren von 79, 80 und 82 zeigen, daß es sich auch hier um jeweils ein Diastereomer handelt, bei dem die Kopplungskonstante $J_{4,5}$ 0 bis 1 Hz beträgt. Nach der Karplus-Gleichung ist ein kleiner Wert für $J_{4,5}$ bei einer trans-Anordnung der Protonen am C-4 und C-5 zu erwarten, während die cis-Konfiguration eine größere Kopplungskonstante liefern sollte. Das stimmt mit Literaturangaben über 2,3-Dihydrofurane und -benzofurane überein. Hier gilt i.a. $J_{2,3\text{cis}} > J_{2,3\text{trans}}$ ⁴⁸⁾; nur selten fand man $J_{2,3\text{cis}} \leq J_{2,3\text{trans}}$ ⁴⁹⁾, wobei der kleinste für $J_{2,3\text{cis}}$ gemessene Wert 3,5 Hz betrug. Somit sollte eine Kopplungskonstante von 0 bis 1 Hz einer trans-Anordnung entsprechen.

Bestätigt wurde diese Zuordnung durch die Isolierung des Diastereomers der Verbindung 82. Bei der Umsetzung von 10 mit Thiosalicylsäuremethylester in Gegenwart von Triton B erhielt ich ein Gemisch der beiden Isomeren 82 und 83, aus dem sich 83 in 17proz. Ausbeute durch Kristallisation abtrennen ließ.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 83 erkennt man ein Dublett bei 5,72 ppm ($J = 6$ Hz) für das Acetal-Proton.

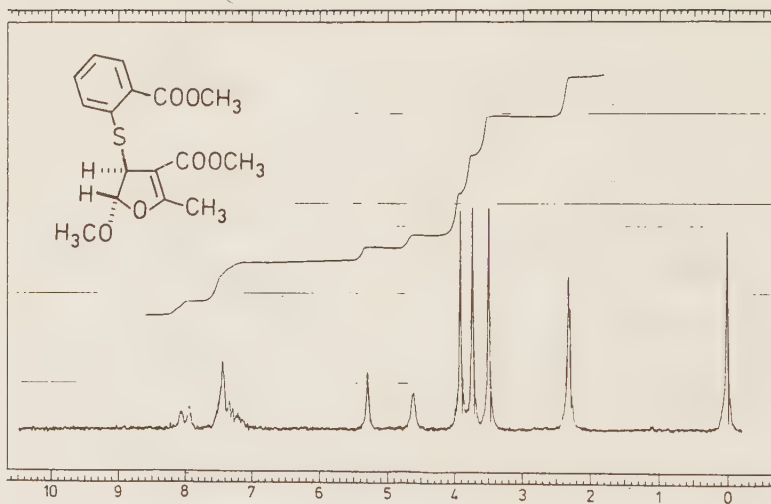


Abb. 16: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 82

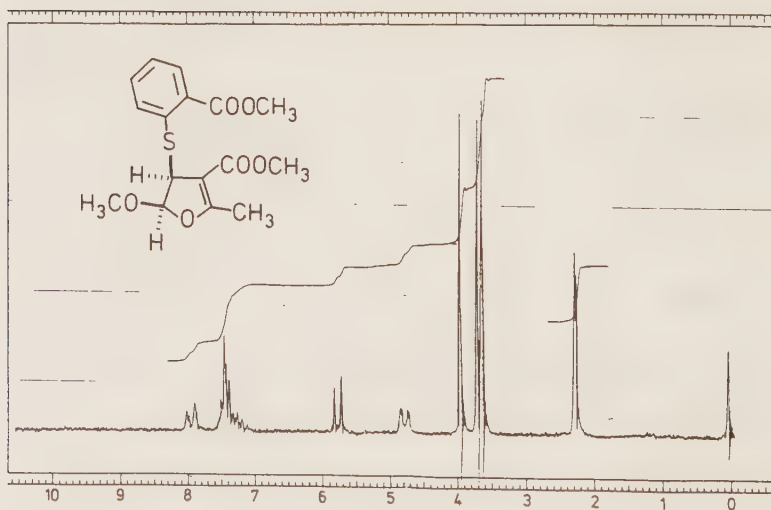


Abb. 17: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 83

Die Kopplungskonstante $J_{4,5}$ ist bei 83 mit 6 Hz also deutlich größer als bei 82 ($J < 1$ Hz).

Einen weiteren Hinweis darauf, daß es sich bei 82 um das thermodynamisch stabilere trans-Isomer handelt, lieferte das Erhitzen von 83 in Eisessig: Nach vier Stunden war 83 vollständig in 82 übergeführt worden (DC-Kontrolle).

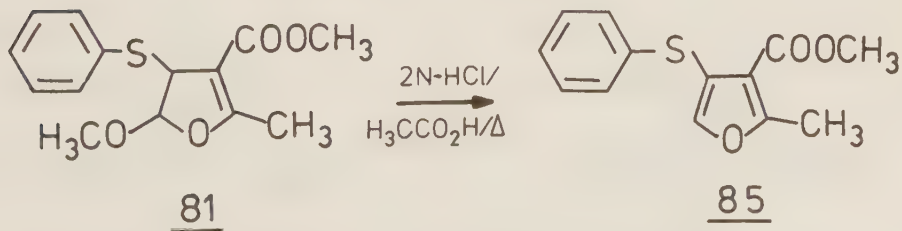
Die Isomerisierung von Acetalen im Sauren ist bekannt, sie wurde z. B. von Ross für das Dihydrodimethoxydimethylfuran (84) beschrieben⁵⁰.



84

4.2. Synthese von Furanen

Zur Eliminierung der zweiten acetalischen Methoxylgruppe ist eine stärkere Säure als Eisessig erforderlich: Beim Erhitzen des Dihydrofuranerivats 81 in einer Mischung von Salzsäure und Essigsäure erhielt ich das Furanerivat 85 in 84proz. Ausbeute.



81

85

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint ein Singulett bei 7,03 ppm

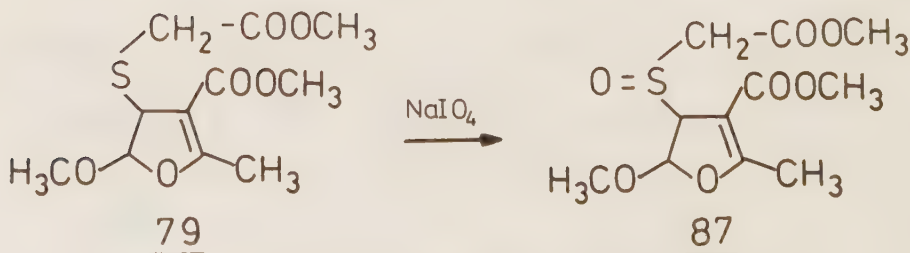
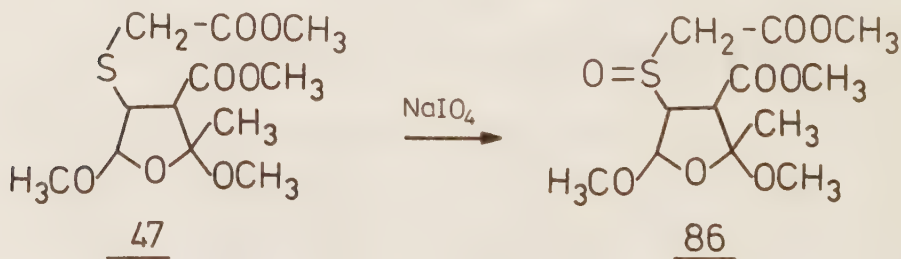
für das aromatische C-5-Proton, während die Signale des Acetal-Protons und der acetalischen Methoxylgruppe fehlen.

4.3. Oxidation der Thioether

Thioether reagieren mit Oxidationsmitteln zu den meist gut kristallisierenden Sulfoxiden bzw. Sulfonen.

4.3.1. Oxidation zu Sulfoxiden

So erhielt ich durch Umsetzung von 47 bzw. 79 mit einer äquimolaren Menge Natriummetaperjodat in Methanol/Wasser⁵¹⁾ die Sulfoxide 86 (35%) bzw. 87 (49% Ausbeute).



In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erkennt man, daß durch die Oxi-

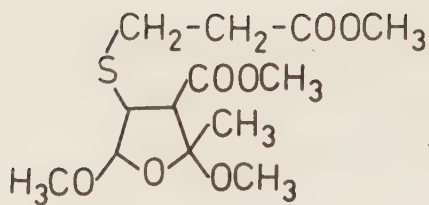
dation die Signale der Protonen am C-4 und C-5 tiefelfeldverschoben werden. Während z. B. beim Thioether 79 das Acetal-Proton bei 5,47 ppm absorbiert (d, $J = 1$ Hz), wird beim Sulfoxid 87 das entsprechende Signal bei 5,8 ppm registriert (d, $J = 1$ Hz). Das Multiplett des C-4-Protons zeigt eine Verschiebung von 4,07 ppm nach 4,5 ppm.

Die geringe Ausbeute an 86 könnte darauf zurückzuführen sein, daß 47 als eine Mischung von zwei Diastereomeren im Verhältnis 1 : 1 eingesetzt wurde. Durch die Oxidation zum Sulfoxid wird ein weiteres Asymmetriezentrum am S-Atom eingeführt, so daß die Bildung von vier Diastereomeren möglich ist. Wie das ^1H -NMR-Spektrum zeigt, wurde davon nur eines isoliert.

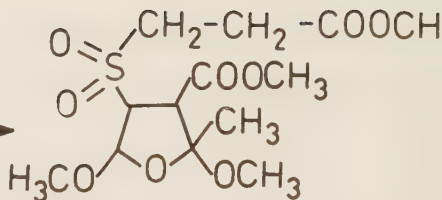
Auch bei 87 handelt es sich dem ^1H -NMR-Spektrum und der DC zufolge um nur eins von zwei denkbaren Epimeren.

4.3.2. Oxidation zu Sulfonen

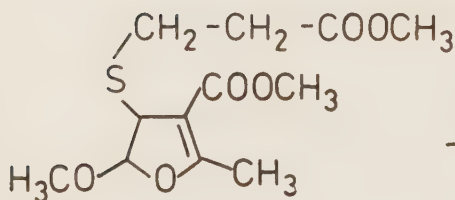
Mit zwei Äquivalenten m-Chlorperbenzoesäure⁵²⁾ ließen sich die Thioether zu Sulfonen oxidieren (28% bis 75% Ausbeute).



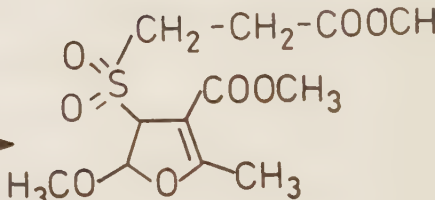
48



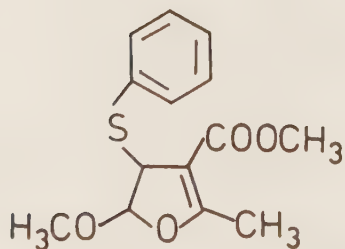
88 (28 %, ein Diastereomer auskrist.)



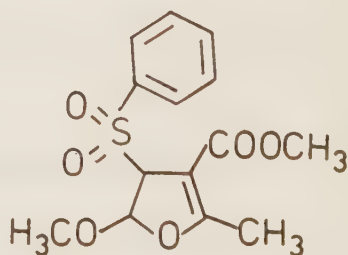
80



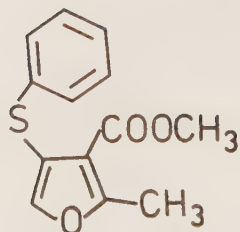
89 (59 %)



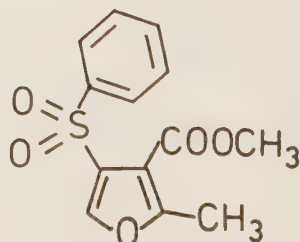
81



90 (64 %)



85

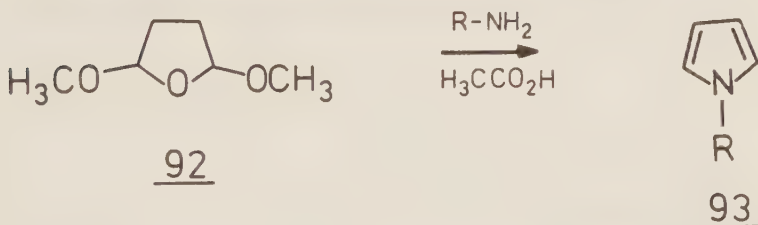


91 (75 %)

Das Sulfon 90 erhielt ich auch durch Oxidation von 81 mit H_2O_2 in Essigsäure/Acetanhydrid⁵³⁾ (55% Ausbeute). Die ^1H -NMR-Spektren der Sulfone zeigen wie die der Sulfoxide eine Tieffeldverschiebung der Signale für die C-4- und C-5-Protonen.

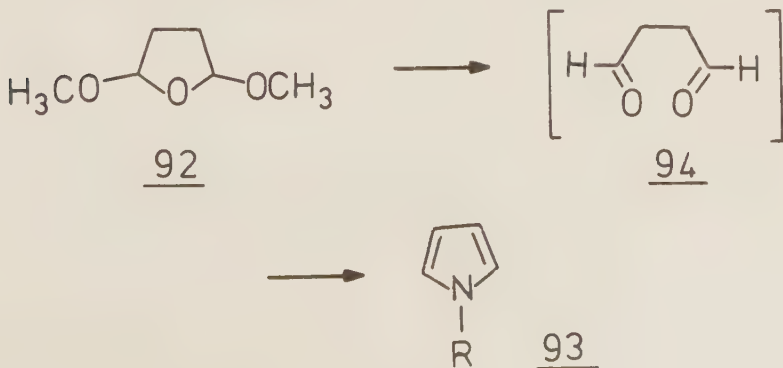
4.4. Synthese von Pyrrolen

1952 berichteten Clauson-Kaas und Elming, daß sich das Dimethoxytetrahydrofuran 92 mit primären Aminen in siedendem Eisessig zu den Pyrrolen 93 umsetzen läßt⁵⁴⁾.

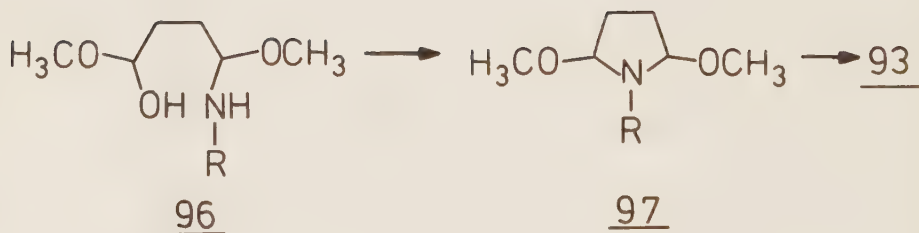
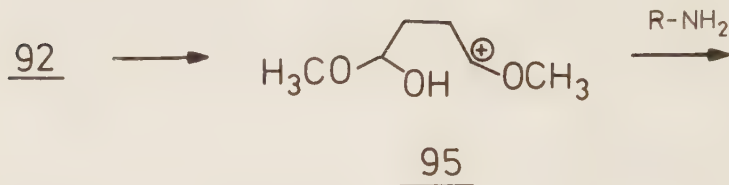


$\text{R} = \text{H, Alkyl, Aryl}$

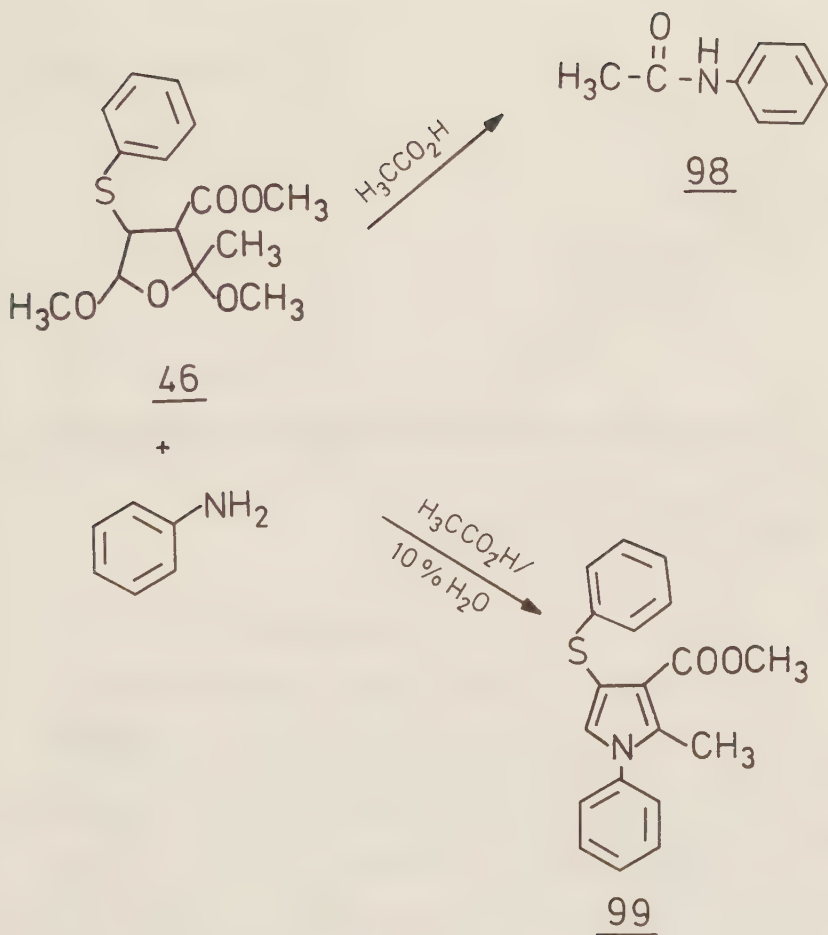
Die Reaktion könnte mit einer Hydrolyse des Acetals zum Dialdehyd 94 beginnen; dieser reagiert dann - wie bei der Paal-Knorr-Synthese - zum Pyrrol.



Auch N,O-Acetale wie z. B. 96 und 97 sind als Zwischenprodukte denkbar.



Beim Erhitzen des Tetrahydrofuranderivats 46 mit Anilin in Eisessig konnte ich nur Acetanilid (98) isolieren. Erst der Zusatz von 10% Wasser lieferte das gewünschte Pyrrolderivat 99.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 99 zeigt ein Singulett bei 6,62 ppm, das dem C-5-Proton zuzuordnen ist.

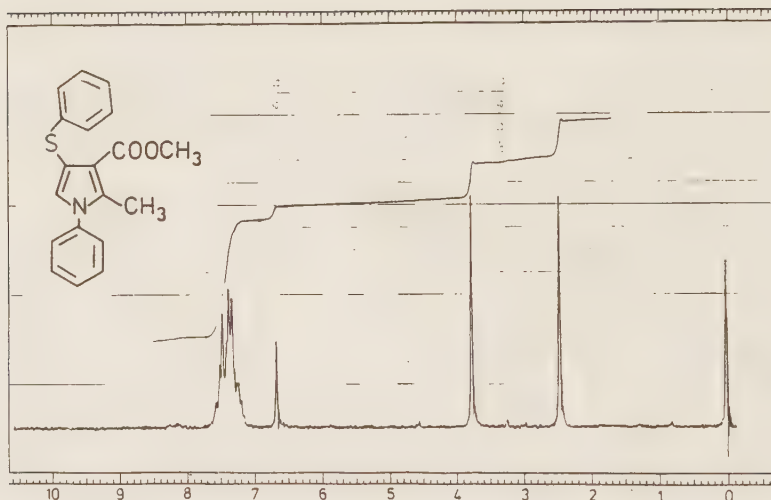
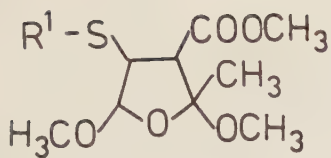
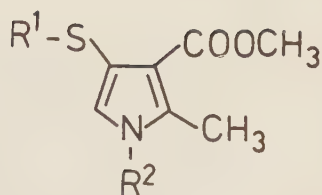
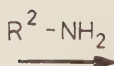


Abb. 18: ^1H -NMR-Spektrum von 99

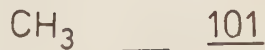
Im IR-Spektrum erscheint die Esterbande bei 1720 cm^{-1} . Durch Umsetzung der entsprechenden Tetrahydrofuranderivate ließ sich so eine Reihe von 4-thiosubstituierten Pyrrol-3-carbonsäureestern darstellen (25 bis 47%). In einigen Fällen erwies es sich als vorteilhaft, zunächst durch kurzes Erhitzen in Eisessig eine Lösung des entsprechenden Dihydrofurans herzustellen; mehrstündiges Erhitzen nach Zusatz von Amin, Aminhydrochlorid und Wasser lieferte dann das Pyrrol in besserer Ausbeute.



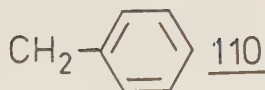
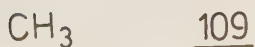
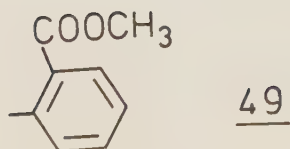
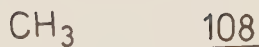
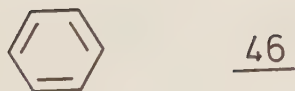
= $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 47



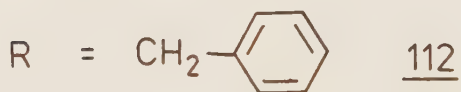
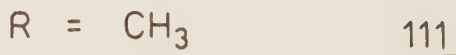
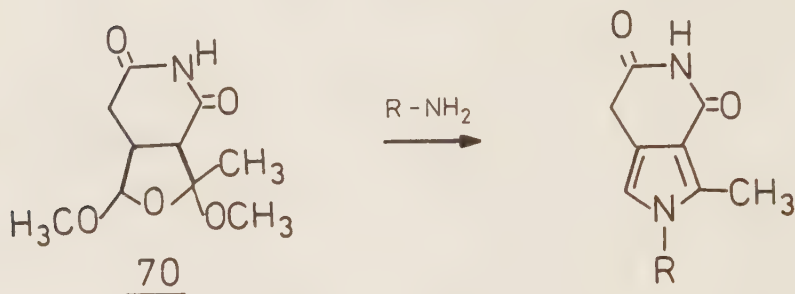
$\text{R}^2 =$ 100



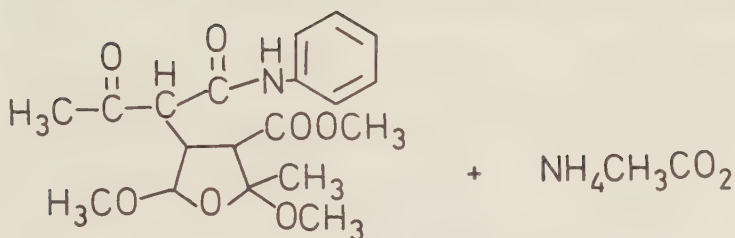
$(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_3$ 48



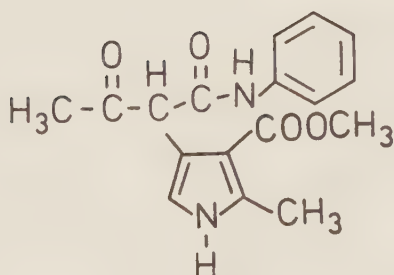
Die Reaktion des Imids 70 mit einem primären Amin in Eisessig lieferte die Pyrrolopyridine 111 bzw. 112 in über 90proz. Ausbeute.



Überraschend verlief die Umsetzung des Michael-Additionsprodukts 65 mit Ammoniumacetat/Essigsäure.



65



113

Statt des erwarteten Pyrrolderivats 113 mit der Summenformel $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ erhielt ich eine Substanz, deren Massenspektrum und Elementaranalysen zufolge die Summenformel $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ zuzuordnen ist. Im IR-Spektrum fehlen die beiden NH-Banden, die im Bereich von 3300 cm^{-1} bis 3500 cm^{-1} liegen sollten; dem ^1H -NMR-Spektrum zufolge fehlen mit D_2O austauschbare Protonen.

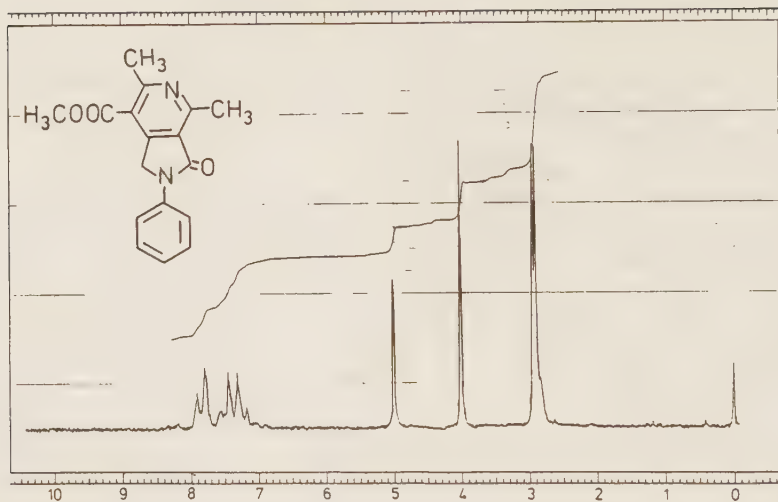
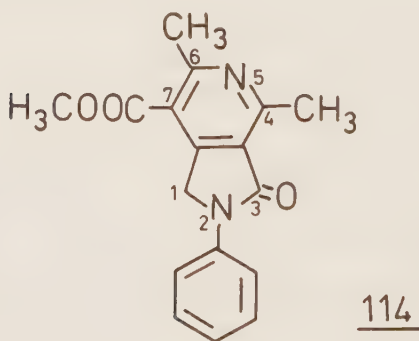


Abb. 19: ^1H -NMR-Spektrum von 114

Aus den Spektren ergibt sich die Struktur 114 für das Reaktionsprodukt.

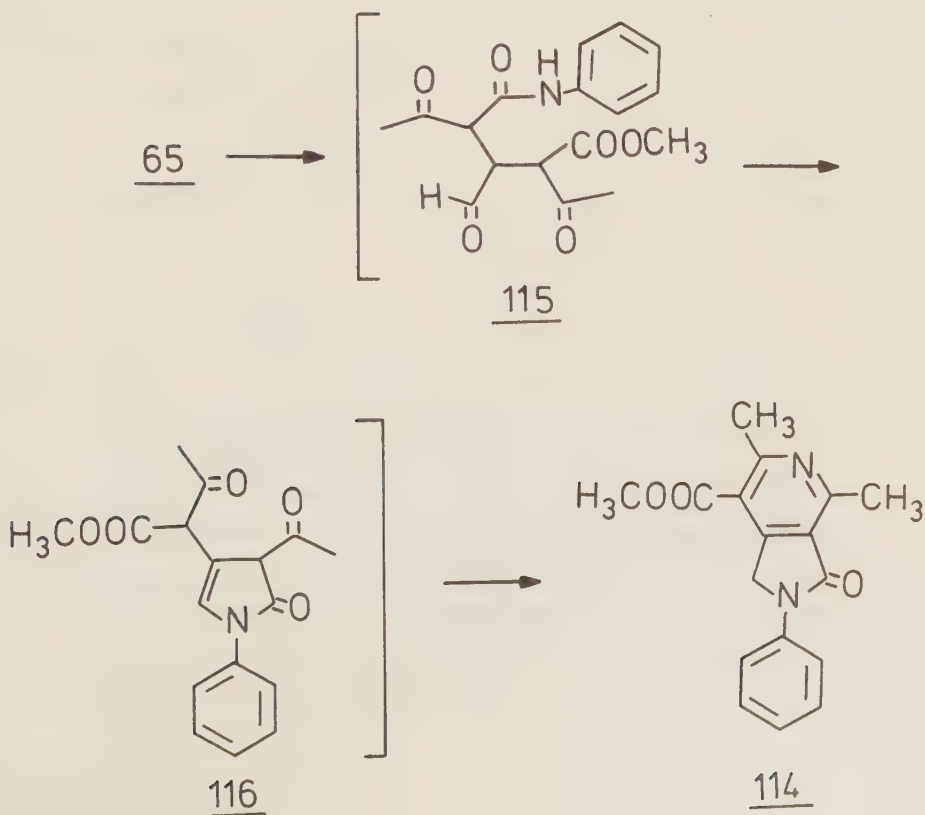


Im IR-Spektrum erkennt man bei 1735 cm^{-1} die Esterbande, während das Lactam einen Peak bei 1695 cm^{-1} liefert.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt zwei Singulettts bei 2,9 ppm und 2,93 ppm, die den beiden aromatischen Methylgruppen

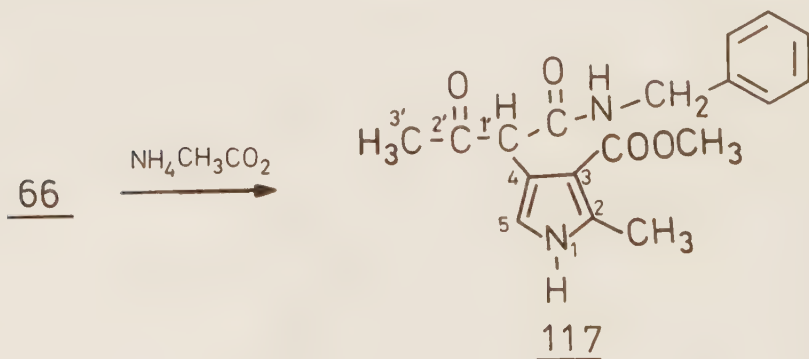
zuzuordnen sind. Das Singulett bei 4,0 ppm entspricht der Estermethoxygruppe; die beiden C-1-Protonen werden durch ein Singulett bei 5,0 ppm wiedergegeben. Die fünf aromatischen Protonen absorbieren als Multiplett bei 7,17 ppm bis 7,9 ppm.

Die Bildung des Pyrrolinonderivats 114 kann über eine Hydrolyse des Acetals 65 zum γ -Ketoaldehyd 115 und anschließende Kondensation der NH-Gruppe mit der Aldehyd-Carbonylgruppe verlaufen sein. Unter Isomerisierung der C=C-Bindung und Cyclisierung des 1,5-Diketons in Gegenwart von Ammoniumacetat⁵⁵⁾ entsteht dann das Pyridinderivat 114 (39% Ausbeute).



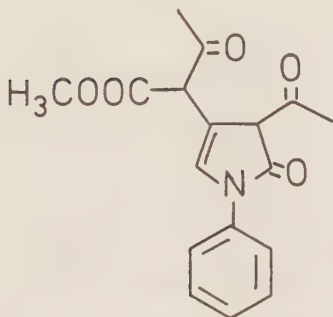
Da das Zwischenprodukt 115 insgesamt fünf Carbonylgruppen enthält, ist neben dem Ringschluß zu 116 noch eine Reihe anderer Reaktionen denkbar. Tatsächlich zeigt das Dünnschichtchromatogramm des nach Abdestillieren der Essigsäure zurückbleibenden Rohprodukts, daß es sich um ein Gemisch von mindestens sechs Substanzen handelt.

Das gilt auch für das Öl, das beim Erhitzen des Benzylamids 66 mit Ammoniumacetat in Eisessig entsteht. Aus diesem Öl kristallisierte das Pyrrolderivat 117 in 9proz. Ausbeute aus.

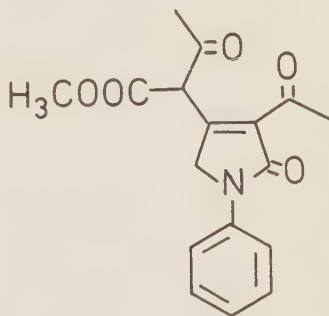


Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man zwei Singulettts bei 2,1 ppm und 2,4 ppm für die beiden Methylgruppen. Das Singulett bei 5,1 ppm ist dem C-1'-Proton zuzuordnen, während das Singulett bei 6,57 ppm dem C-5-Proton entspricht. Das Pyrrol-NH-Proton absorbiert als Singulett bei 8,65 ppm, das Amid-NH-Proton als Singulett bei 11,27 ppm; beide Signale verschwinden auf Zugabe von D_2O .

Interessant erschien mir die Umsetzung von 65 in Essigsäure ohne Zusatz von Ammoniumacetat. Da hier der Ringschluß zum Pyridinderivat 114 nicht möglich ist, erwartete ich als Reaktionsprodukt das Pyrrolon 116 oder sein Δ^3 -Isomer 118.



116



118

Tatsächlich isolierte ich in 39proz. Ausbeute eine Substanz mit der dazu passenden Summenformel $C_{17}H_{17}NO_5$. Das IR-Spektrum zeigt jedoch keine Esterbande bei 1750 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint bei 2,25 ppm ein Dublett ($J = 1\text{ Hz}$), dessen Integration drei Protonen entspricht; die Methylgruppen von 116 und 118 sollten aber Singuletts liefern.

Die Möglichkeit, daß es sich um Tautomere dieser Verbindungen handelt, kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Die Dubletts bei 4,02 ppm und 6,34 ppm sowie das Multiplett bei 4,27 ppm lassen sich nur drei benachbarten Protonen zuzuordnen.

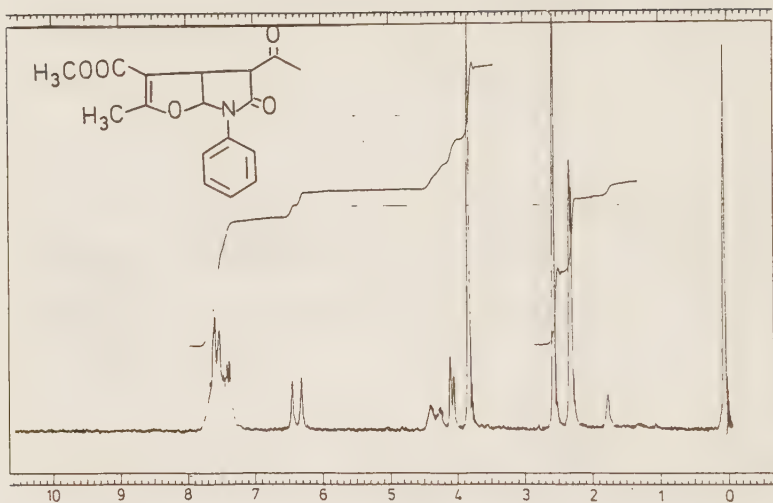
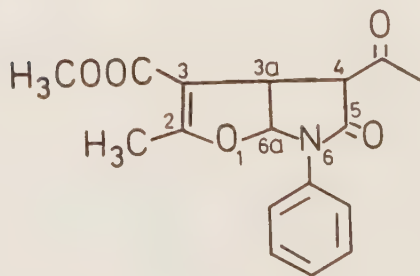


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum von 119

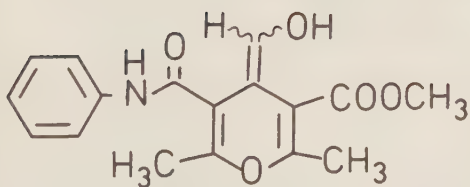
Dazu paßt die Struktur 119.



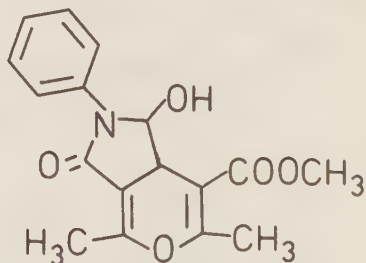
119

Die C-2-Methylgruppe erscheint als Dublett bei 2,25 ppm ($J = 1$ Hz, homoallylische Kopplung mit dem C-3a-Proton). Das Singulett bei 2,52 ppm entspricht der α -Carbonyl-Methylgruppe, während die Methoxylgruppe als Singulett bei 3,77 ppm absorbiert. Das C-4-Proton koppelt mit dem C-3a-Proton und liefert so ein Dublett bei 4,02 ppm ($J = 3$ Hz); das C-6a-Proton koppelt ebenfalls mit dem C-3a-Proton und gibt ein Dublett bei 6,34 ppm ($J = 9$ Hz). Das Multiplet bei 4,27 ppm kann somit dem C-3a-Proton zugeordnet werden.

Dieses Kopplungsmuster schließt die ebenfalls denkbaren Strukturen 120 und 121 aus.

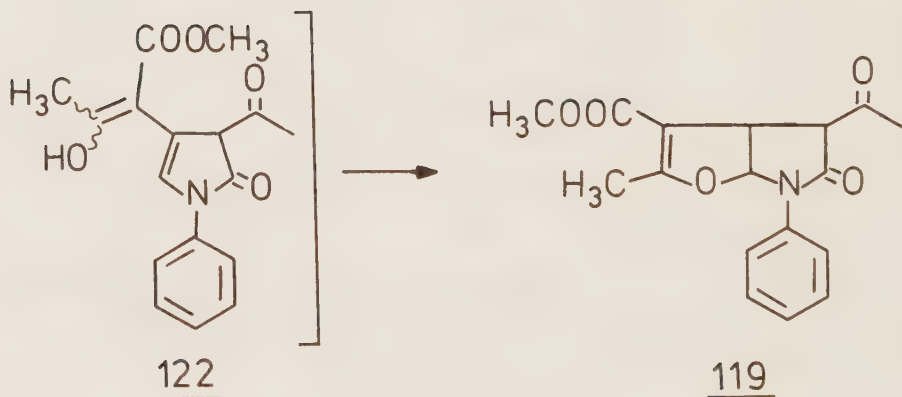
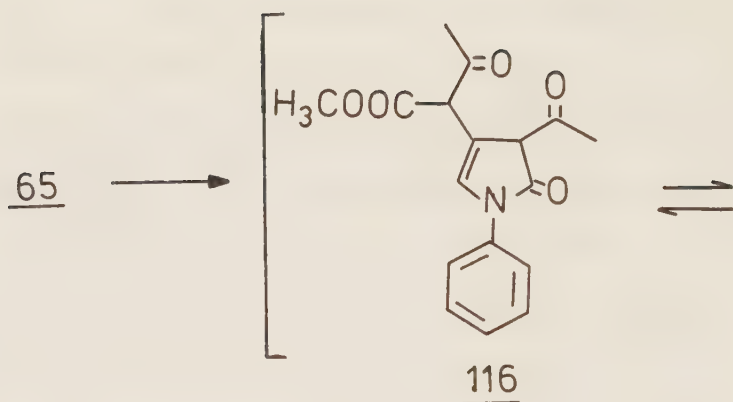


120



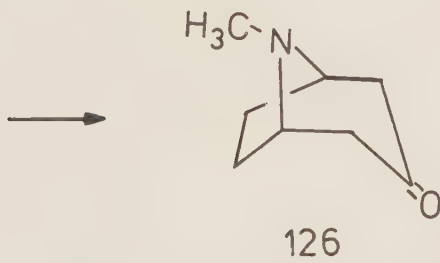
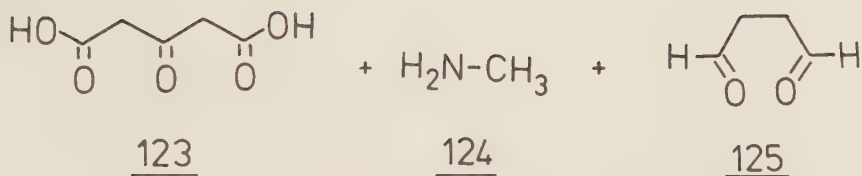
121

Das Furopyrrol 119 kann aus 116 über 122 durch Addition der OH -Gruppe an die $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung entstanden sein.

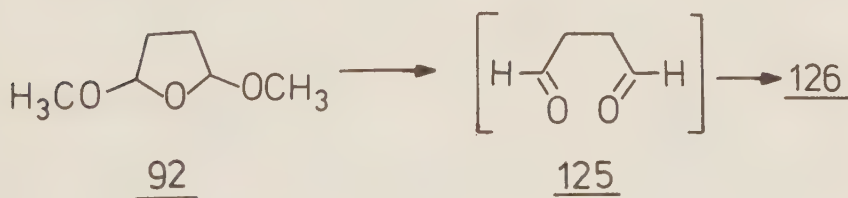


4.5. Versuch der Synthese von Tropanonen

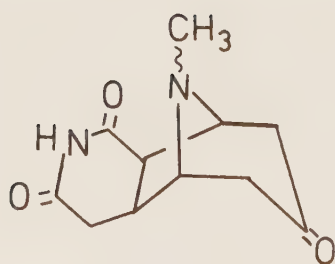
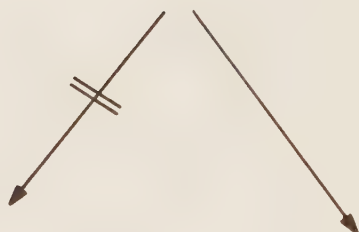
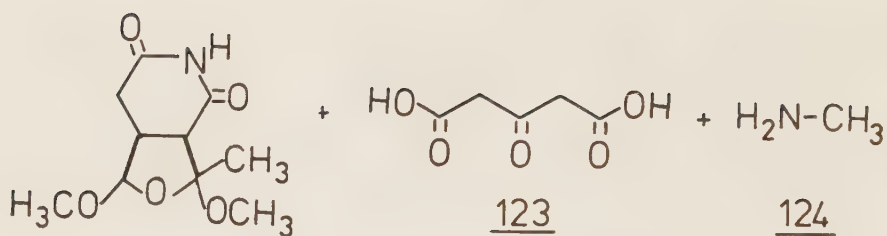
Die Darstellung von Tropanon (126) aus Acetondicarbonsäure (123), Methylamin (124) und Succindialdehyd (125) in einer doppelten Mannich-Reaktion wurde von Robinson und Schöpf beschrieben⁵⁶⁾.



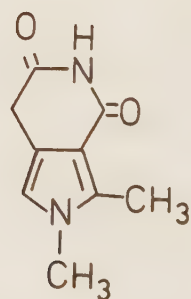
Gal fand, daß man an Stelle des Succindialdehyds auch das Dimethoxytetrahydrofuran (92) einsetzen kann⁵⁷⁾, das durch saure Hydrolyse den Dialdehyd 125 in wäßriger Lösung liefert. Diese wird nach dem üblichen Verfahren zu 126 umgesetzt.



Das Imid 70 sollte auf diesem Wege zu anellierten Tropanonderivaten wie 127 reagieren. Bei der Umsetzung mit Acetondicarbonsäure (123) und Methylamin (124) ließ sich jedoch lediglich das Pyrrol 111 (s. S. 76) in 34proz. Ausbeute isolieren.



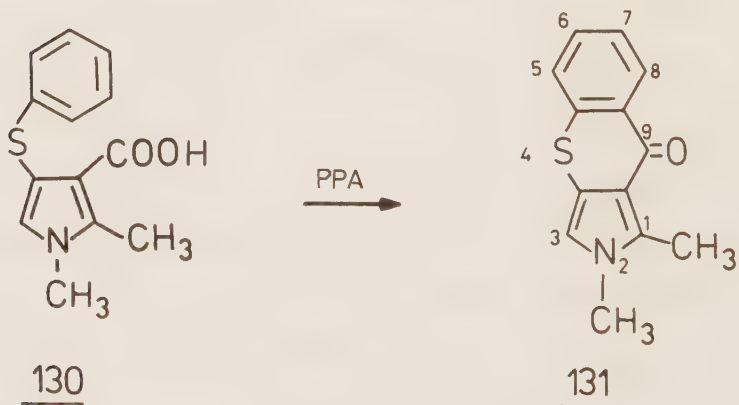
127



111

Da in der Literatur die Hydrolyse von Pyrrol-3-carbonsäureestern mit Säuren empfohlen wird⁶⁰⁾, erwärmte ich 108 mit Salzsäure in Tetrahydrofuran bzw. mit Schwefelsäure; dabei erfolgte jedoch keine Reaktion (DC-Kontrolle). Erst das Erhitzen mit Natriumhydroxid in Methanol/Wasser führte zum Erfolg: Ich erhielt die Säure 130 in 92proz. Ausbeute.

Durch Rühren in Polyphosphorsäure bei 120°C ließ sich 130 glatt in das Benzothiopyranopyrrol 131 überführen (68%).



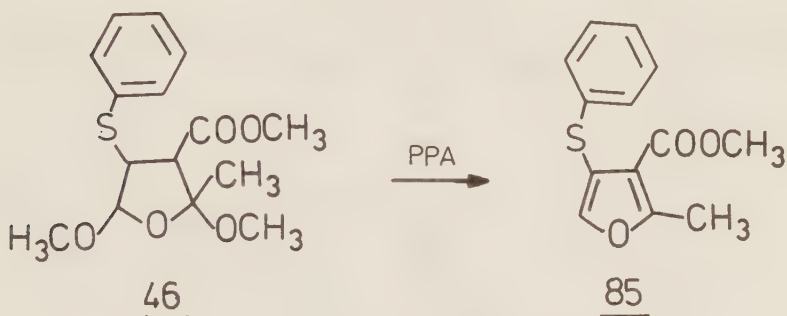
Ich versuchte dann, den Ester 108 direkt zu cyclisieren. Das gelang unter den gleichen Bedingungen in 71proz. Ausbeute.

Im IR-Spektrum erscheint die Bande des Diarylketons bei 1620 cm⁻¹.

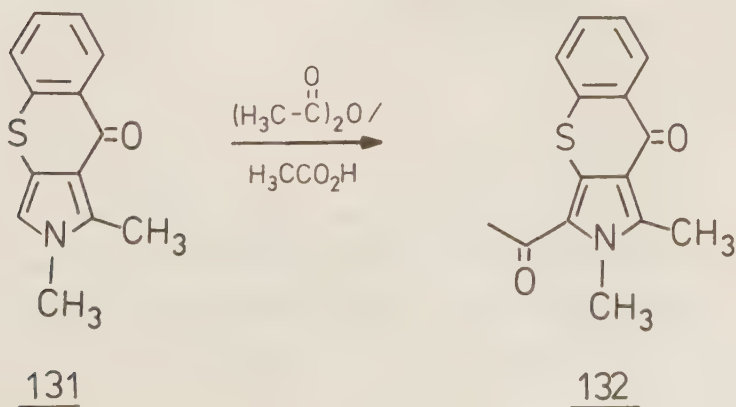
Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt zwei Singuletts bei 2,77 ppm und 3,6 ppm für die beiden Methylgruppen sowie ein Singulett bei 6,63 ppm, das dem C-3-Proton zuzuordnen

ist.

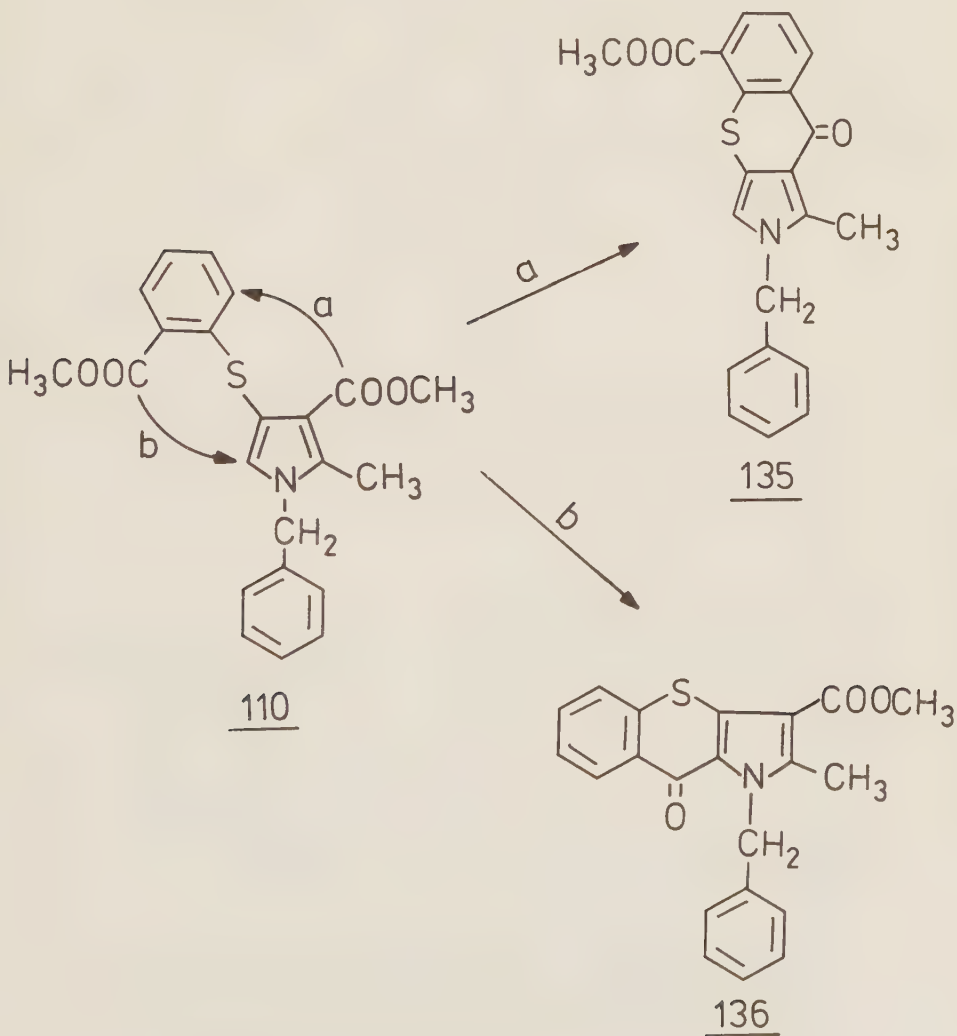
Es lag jetzt nahe, das Tetrahydrofuran-derivat 46 mit Polyphosphorsäure zu erwärmen. Dabei erfolgte jedoch kein Ringschluß zu einem Benzothiopyranofuran. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zufolge war ein Gemisch aus dem Furan-derivat 85 (s. S. 67) und einer weiteren Verbindung im Verhältnis 1 : 1 entstanden, das sich weder chromatographisch noch durch Destillation auftrennen ließ.



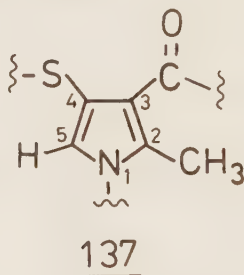
Beim Erhitzen in Essigsäure/Acetanhydrid wurde 131 am C-3 acetyliert, und ich erhielt 132 in 72proz. Ausbeute.



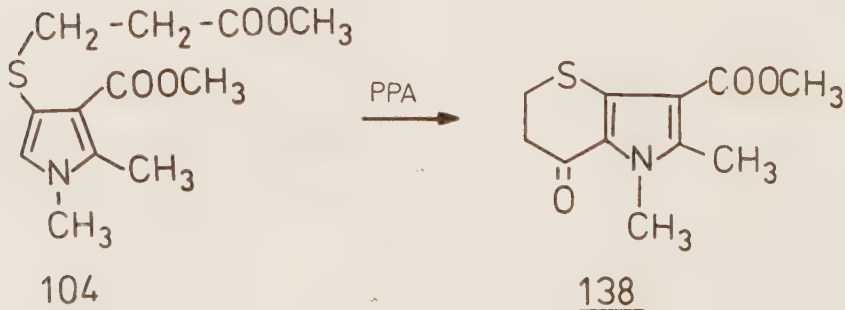
Beim Erwärmen mit Polyphosphorsäure kann der Diester 110 entweder über die Pyrrolcarbonsäureester- (Weg a) oder über die Thiosalicylsäureester-Gruppe (Weg b) cyclisieren.



Tatsächlich erhielt ich in 64proz. Ausbeute ein Thiopyranonderivat, bei dem es sich dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zufolge um 135 handelt: Man erkennt ein Singulett bei 6,85 ppm, das charakteristisch ist für das C-5-Proton von Pyrrolen der Struktur 137 (vgl. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von z. B. 99, 109, 110 und 131).



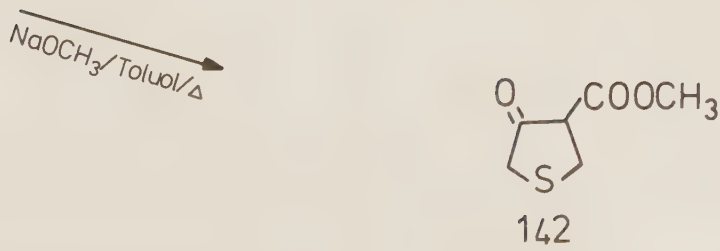
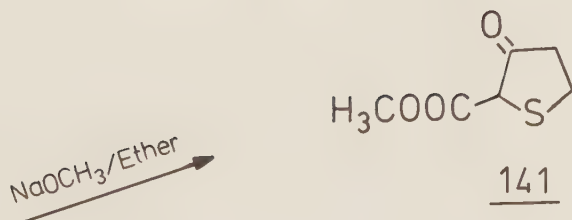
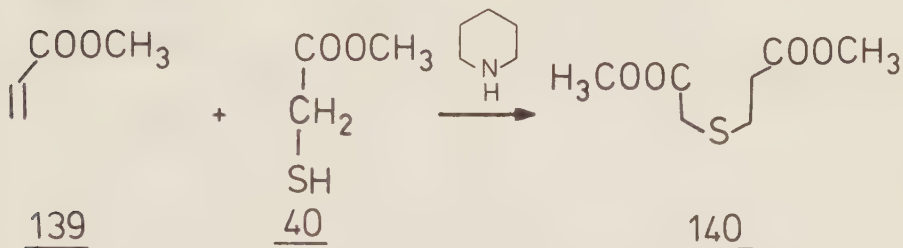
Bei der Reaktion des Diesters 104 mit Polyphosphorsäure kann der Ringschluß nur durch elektrophilen Angriff der Propionsäureestergruppe am α -C-Atom des Pyrrols erfolgen.



Aus dem Öl, das nach der Aufarbeitung zurückblieb, ließ sich das Thiopyranopyrrol 138 durch säulenchromatographische Reinigung in 20proz. Ausbeute isolieren.

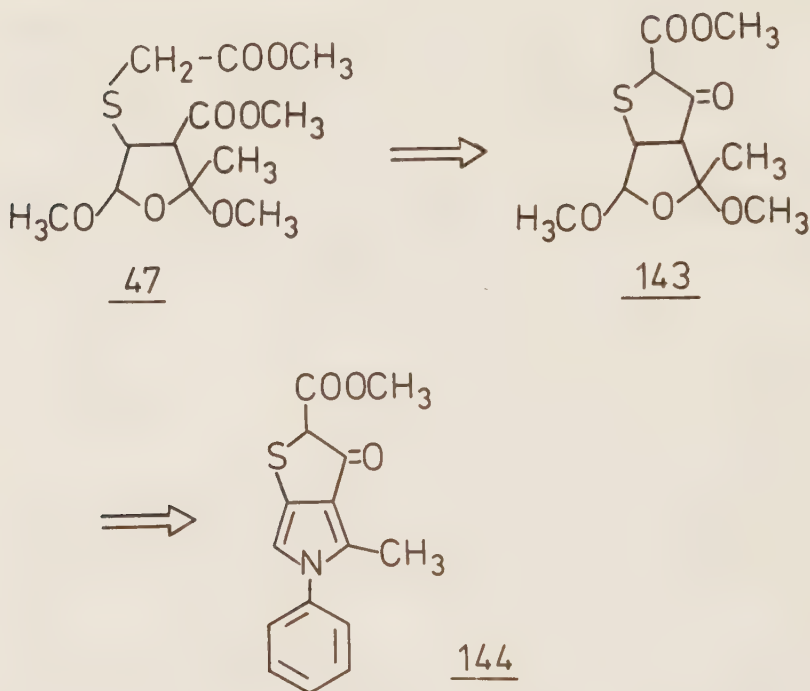
5.2. Dieckmann-Kondensation

Woodward und Eastman berichteten 1946 über die Synthese der Tetrahydrothiophenderivate 141 und 142 aus Acrylsäureester (139) und Thioglykolsäureester (40)^{36b}).

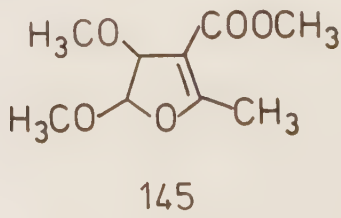


Da mein Ziel die Synthese eines Thienopyrrols war,

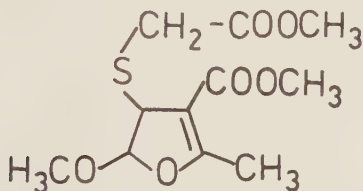
hatte ich geplant, den zu 140 analogen Thioether 47 über 143 zu 144 umzusetzen.



Das gelang jedoch nicht: Dem ¹H-NMR-Spektrum zufolge entstand beim Behandeln von 47 mit Natriummethanolat/ Methanol das Dihydrofuranderivat 145. Vermutlich war über eine basenkatalysierte Retro-Michael-Addition die Methoxycarbonylmethylthiogruppe gegen eine Methoxylgruppe ausgetauscht und Methanol eliminiert worden.

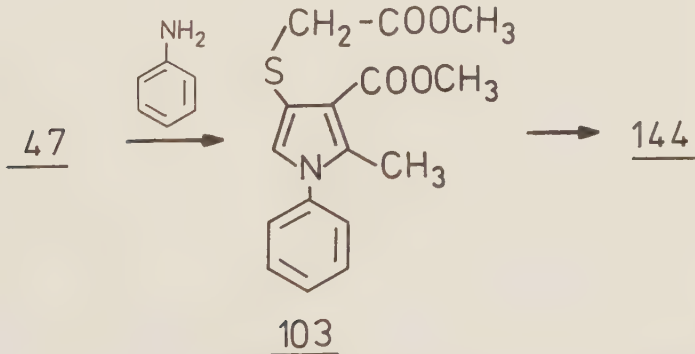


Auch der Versuch, 47 durch Erhitzen mit Kaliumfluorid in Eisessig zum Thiophenderivat zu cyclisieren, führte nicht zum Erfolg. Nach diesem von Winterfeldt beschriebenen Verfahren zur Esterkondensation⁶²⁾ erhielt ich lediglich 79 (s. S. 62).



79

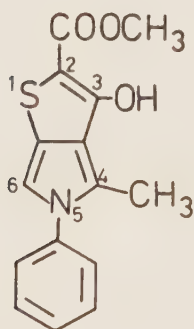
Daraufhin versuchte ich, über das aus 47 leicht erhältliche Pyrrol 103, bei dem diese unerwünschten Reaktionen nicht möglich sein sollten, zu 144 zu gelangen.



Mit Natriummethanolat/Methanol reagierte 103 nicht, aber die Umsetzung mit zwei Äquivalenten Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid⁶³⁾ lieferte die gewünschte Verbindung in 82proz. Ausbeute.

Wie das ¹H-NMR-Spektrum zeigt, liegt 144 in Chloroform

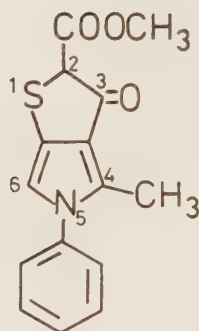
als ein Gemisch von zwei Tautomeren, 144a und 144b, im Verhältnis von ca. 9 : 1 vor.



144a

9

:



144b

1

144a liefert zwei Singulettts bei 2,5 ppm und 3,93 ppm, die der Methyl- und der Methoxylgruppe zuzuordnen sind. Das Singulett bei 6,78 ppm entspricht dem Pyrrol-Proton. Das OH-Proton ist offensichtlich chelatisiert, da sein Signal tieffeldverschoben bei 10,55 ppm erscheint; dieses Singulett verschwindet auf Zugabe von D₂O.

Die Methylgruppe des Tautomers 144b absorbiert als Singulett bei 2,4 ppm, die Methoxylgruppe als Singulett bei 3,86 ppm. Bei 4,88 ppm erkennt man ein Singulett für das C-5-Proton, und das Singulett bei 6,52 ppm ist dem C-3-Proton zuzuordnen.

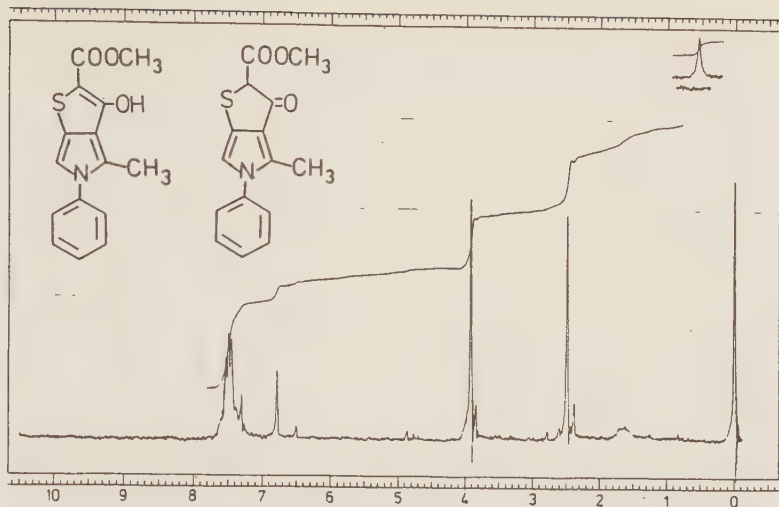


Abb. 21: ^1H -NMR-Spektrum von **144**

Das IR-Spektrum zeigt die für die Enolform von β -Ketoestern typischen Peaks bei 1645 cm^{-1} (Carbonylbande) und 1610 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ -Bande). Die OH-Bande kann man infolge der starken Wasserstoffbrücke zur Carbonylgruppe nicht erkennen.

Aus einer konzentrierten Lösung von **144** in Aceton, die zwei Tage lang im Sonnenlicht gestanden hatte, konnte in 61proz. Ausbeute eine gelbe Substanz **144c** isoliert werden, der - Massenspektrum und Elementaranalysen zufolge - die gleiche Summenformel wie **144**, nämlich $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$, zuzuordnen ist. Da sich IR-, UV- und ^1H -NMR-Spektren von **144c** und **144** jedoch deutlich unterscheiden und der Mischschmelzpunkt um rund 20°C niedriger liegt als die Schmelzpunkte der einzelnen Substanzen, muß eine Umlagerung erfolgt sein.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **144c** zeigt zwei Singuletts bei

2,78 ppm und 3,98 ppm, die einer Methyl- und einer Methoxylgruppe zuzuordnen sind; das Multiplett bei 7,15 ppm bis 7,88 ppm entspricht fünf aromatischen Protonen. Während 144 ein mit D_2O austauschbares Proton enthält, erscheinen im Spektrum von 144c zwei Singulett bei 10,52 ppm und 12,18 ppm, die auf Zusatz von D_2O verschwinden. Das deutet darauf hin, daß durch Ringöffnung ein Molekül entstanden ist, das nur noch ein Heteroatom im Ring enthält; das zweite Heteroatom, das sich ursprünglich im Ring befand, ist jetzt offenbar über eine Wasserstoffbrücke mit einer Carbonylgruppe assoziiert. Dazu paßt auch das IR-Spektrum, das mehrere Peaks zwischen 1605 und 1680 cm^{-1} zeigt.

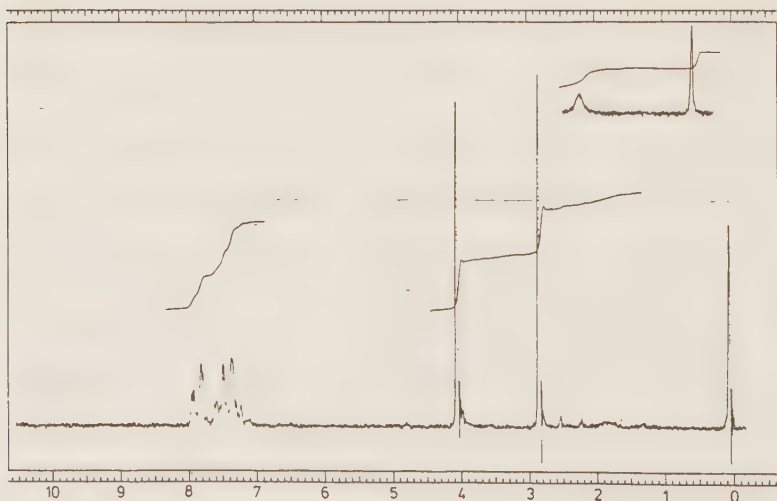
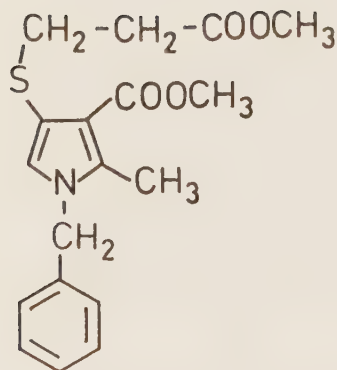


Abb. 22: 1H -NMR-Spektrum von 144c

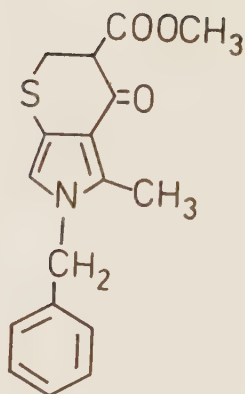
Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheinen lediglich drei Dubletts, die vermutlich den o-, m- und p-C-Atomen des Phenylrings zuzuordnen sind. Somit muß auch das C-6 des Thienopyrrols 144, das im off-resonance-entkoppelten Spektrum ein Dublett liefern sollte, an der Umlagerung beteiligt sein. Darauf weist auch das ^1H -NMR-Spektrum hin: Während das C-6-Proton von 144 ein Singulett bei 6,8 ppm liefert, fehlt im Spektrum von 144c ein Signal in diesem Bereich.

Da diese spektroskopischen Daten eine Aufklärung der Struktur von 144c nicht ermöglichen, möchte ich versuchen, für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle zu isolieren.

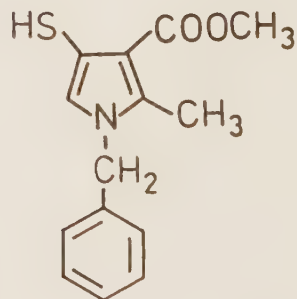
Interessant erschien mir die Umsetzung des Propionsäurederivats 105 unter den Bedingungen der Esterkondensation. Während das N-Methyl-Analoge von 105 mit Polyphosphorsäure zum Thiopyrano[3.2-b]pyrrol 138 kondensierte (s. S. 92), sollte die Reaktion von 105 mit starken Basen das Thiopyrano[2.3-c]pyrrol 146 liefern. Beim Behandeln von 105 mit zwei Äquivalenten Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid konnte ich jedoch ausschließlich das Mercaptan 147 isolieren (78% Ausbeute).



105

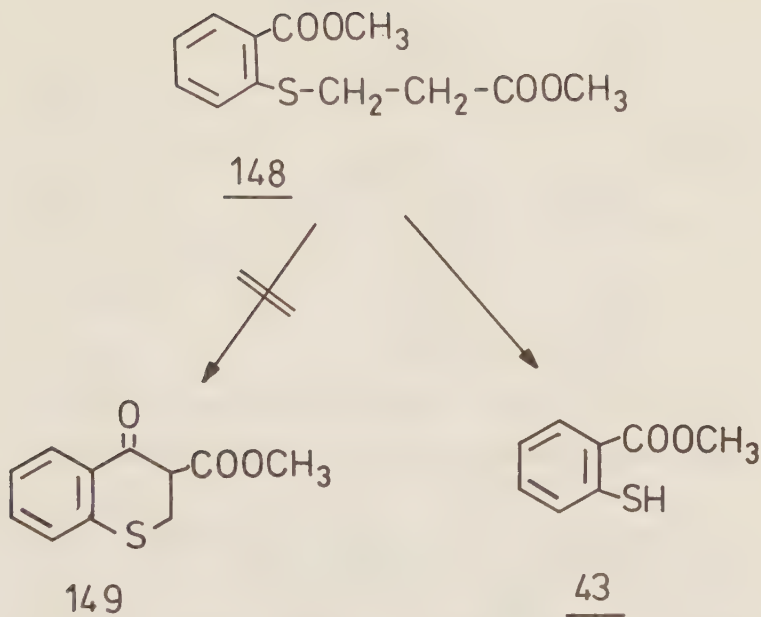


146



147

Ein ähnliches Verhalten wurde für den Ester 148 beschrieben⁶⁴⁾:

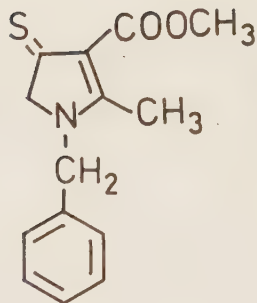


Auch hier erhielt man nicht das Thiopyranonderivat **149**, sondern das Produkt der Retro-Michael-Addition, den Thiosalicylsäureester **43**.

Im IR-Spektrum von **147** erkennt man die SH-Bande bei 2550 cm^{-1} .

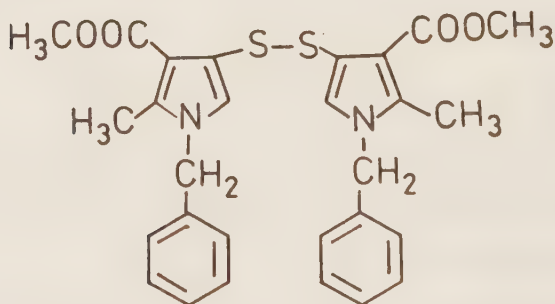
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt ein Singulett bei $4,1\text{ ppm}$ für das SH-Proton; auf D_2O -Zugabe verschwindet dieses Signal.

Damit ist gesichert, daß es sich bei dem Reaktionsprodukt um **147** und nicht um die tautomere Verbindung **150** handelt. Im Gegensatz zu Hydroxypyrrolen, die häufig die Keto-Form bevorzugen, liegen Mercaptopyrrole im allgemeinen in der SH-Form vor⁶⁵⁾.



150

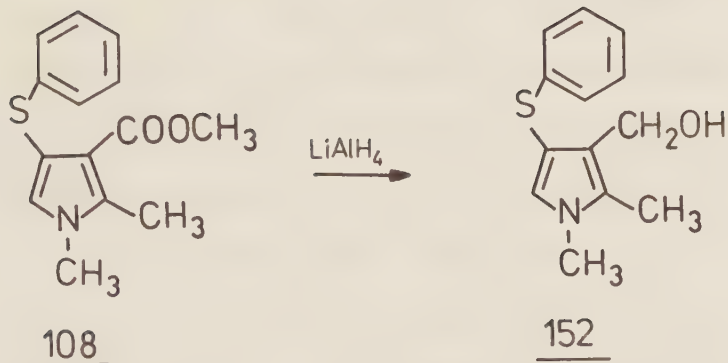
Mit einer Lösung von H_2O_2 in Natronlauge⁶⁶⁾ ließ sich 147 in guter Ausbeute zum Disulfid 151 oxidieren (91%).



151

5.3. Reduktion mit LiAlH_4

Carbonsäureester werden mit LiAlH_4 i. a. glatt zu den entsprechenden Alkoholen reduziert⁶⁷⁾. Tatsächlich erhielt ich bei der Reduktion des Pyrrolcarbonsäureesters 108 in guter Ausbeute die Verbindung 152.

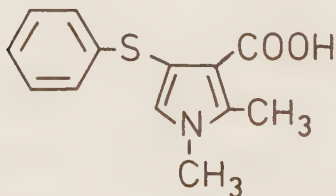


Der Pyrrolalkohol bietet die Möglichkeit, über eine Verlängerung der Seitenkette am C-3 (z. B. über einen Austausch der OH-Gruppe gegen Halogen und anschließende Kolbe-Nitrilsynthese) zu Pyrrolessigsäurederivaten zu gelangen. Diese könnten pharmakologisch interessant sein, da es in der Reihe der Pyrrolessigsäuren mehrere antiinflammatorisch wirksame Substanzen gibt, z. B. Tolmetin, Clopirac und Zomepirac (s. S. 9).

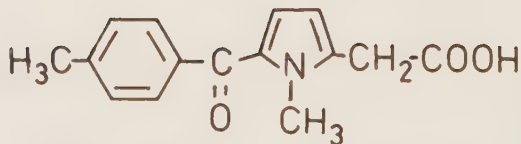
6. Pharmakologische Prüfungen

Die Substanzen 46a, 56, 57, 66a, 66b, 70, 81 und 130 wurden im Verhaltenstest nach Irwin⁶⁹⁾ an NMRI-Mäusen auf zentrale Wirksamkeit geprüft. In einer Dosierung von 300 mg/kg i.p. erwiesen sie sich als unwirksam und untoxisch (Beobachtungszeitraum 1 Woche).

Im Writhing-Test zeigte die Carbonsäure 130 keine analgetische Wirkung (500 mg/kg s. c.), während für das Natriumsalz der Pyrrolessigsäure Tolmetin ein ED₅₀-Wert von 92 mg/kg ermittelt wurde.



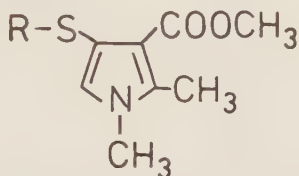
130



Tolmetin

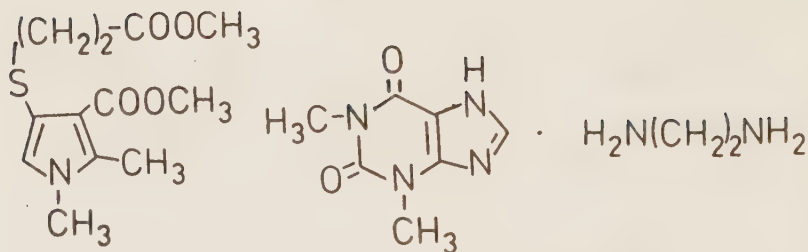
In einem Screening wurden fünf weitere Pyrrolderivate auf ihre zentralen, kardiovaskulären und antimikrobiellen Effekte untersucht; außerdem wurden ihre Wirkungen auf Stoffwechsel, Immunsystem und Magen-Darm-Trakt geprüft*.

101 und 108 zeigten in keinem der durchgeführten Tests eine signifikante Wirksamkeit.



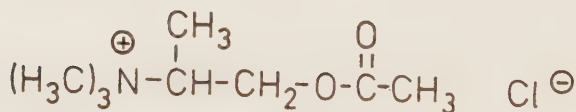
Bei dem Ester 104 wurde an der isolierten Meerschweinchenlunge eine Bronchodilatation beobachtet. Die minimale Hemmkonzentration MHK, d. h. die Konzentration, welche die durch Methacholin erzeugte Bronchokonstriktion um mindestens 50 % vermindert, betrug hier 50 g/ml, während für Aminophyllin ein MHK-Wert von 100 g/ml ermittelt wurde.

*Diese Untersuchungen wurden von der Fa. Panlabs, Taiwan, durchgeführt.



Aminophyllin

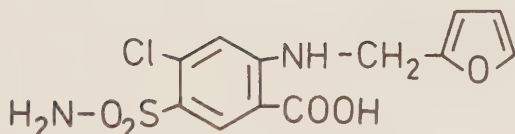
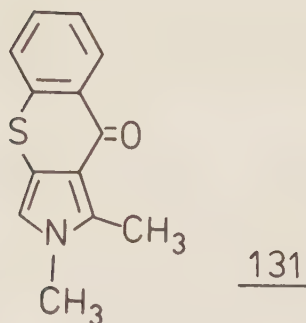
104



Methacholin

In einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ verminderte 104 auch deutlich die Methacholin-induzierte Kontraktion der isolierten Meerschweinchen-Trachea. Dieser Effekt wurde nicht durch den β_2 -Adrenozeptorenblocker Propranolol antagonisiert; eine anticholinerge Wirkung konnte ebenfalls nicht festgestellt werden (keine Hemmung der Acetylcholin-induzierten Kontraktion des isolierten Meerschweinchen-Ileums durch 100 $\mu\text{g/ml}$ 104).

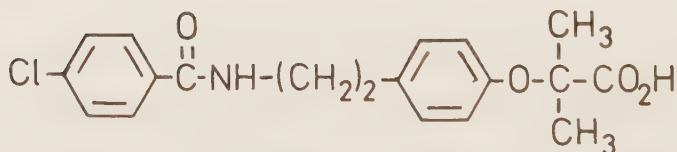
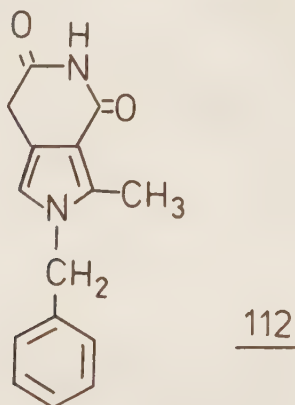
Das Pyrrolobenzothiopyranon 131 zeigte eine dem Furosemid vergleichbare diuretische Wirkung an der Ratte: Die Ausscheidung von Natrium wurde durch 10 mg/kg Furosemid (ED_{100}) um den Faktor 4,9 erhöht, durch 10 mg/kg 131 (minimal wirksame Dosis MED) um den Faktor 4,1.



Furosemid

Außerdem erwies sich 131 am Carrageenin-induzierten Rattenpfotenödem als antiinflammatorisch wirksam: die minimal wirksame Dosis von 100 mg/kg führte zu einer Verminderung des Ödems um 39 %. Zum Vergleich wurde die entzündungshemmende Wirkung von Acetylsalicylsäure untersucht: 150 mg/kg (ED_{100}) bewirkten eine 40proz. Ödemhemmung. In der gleichen Dosierung (100 mg/kg 131 bzw. 150 mg/kg Acetylsalicylsäure) rief Aspirin 4x stärkere Magen-Darm-Läsionen hervor als 131.

Das Pyrrolopyridin 112 beeinflusste die Serumkonzentrationen von Cholesterin und HPL* an der Maus in ähnlicher Weise wie das Bezafibrat:



Bezafibrat

*HPL = Heparin precipitating lipoprotein; darunter werden die nach ihrem Verhalten bei der Ultrazentrifugation benannten low-density- und very-low-density-Lipoproteine zusammengefaßt. Diese sind für den Transport der Lipide im Blut verantwortlich. Störungen im Lipidstoffwechsel führen häufig zu einer erhöhten Lipoproteinkonzentration im Serum.

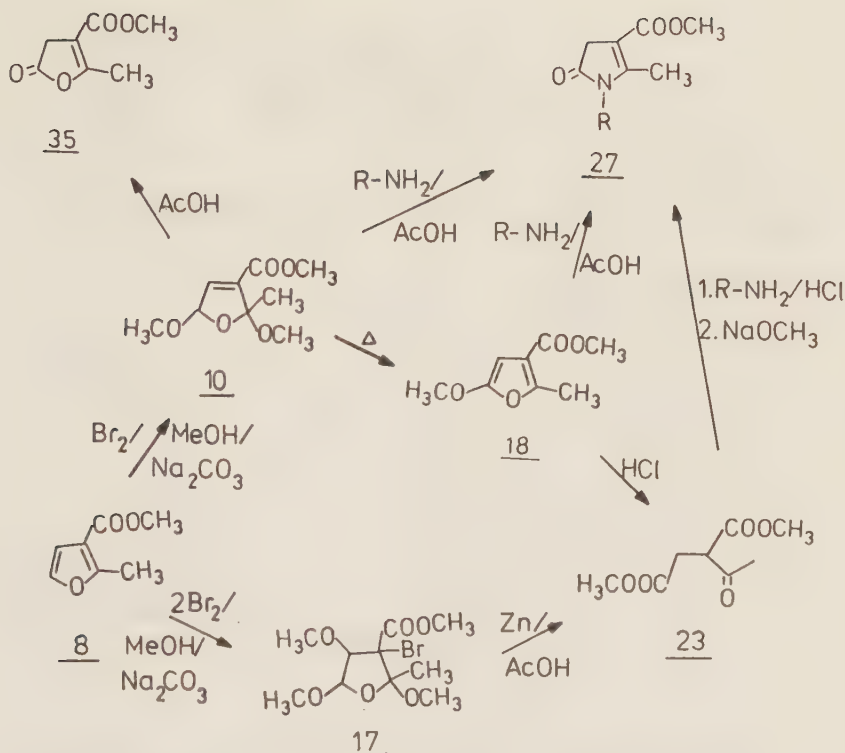
		Dosis (mg/kg)	Reduktion der Serum- konzentration (%)
<u>112</u>	Cholesterin	100 (MED)	24
	HPL	100 (MED)	26
	Cholesterin	200	34
	HPL	200	36
Bezafibrat	Cholesterin	200 (ED ₁₀₀)	33
	HPL	200 (ED ₁₀₀)	38

112 zeigte keine östrogene Aktivität an der Maus in einer Dosis von 100 mg/kg.

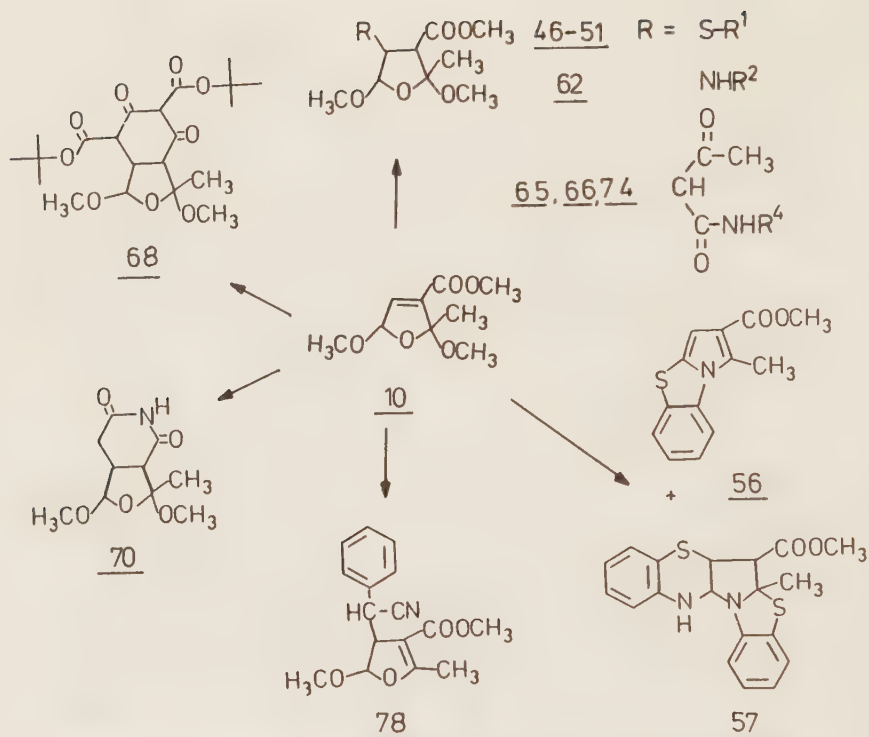
7. Zusammenfassung

Der gut zugängliche Furancarbonsäureester 8 reagierte mit Brom/Methanol je nach Reaktionsbedingungen zum Dihydrofuran 10 (2 Diastereomere) oder zum Tetrahydrofuran 17 (1 Diastereomer). Die Diastereomere 10a und 10b konnten getrennt werden, eine Formelzuordnung war möglich. Vakuumdestillation von 10 führte unter Abspaltung von Methanol ganz oder teilweise zu 18.

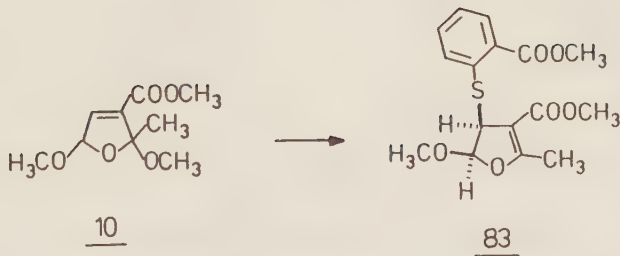
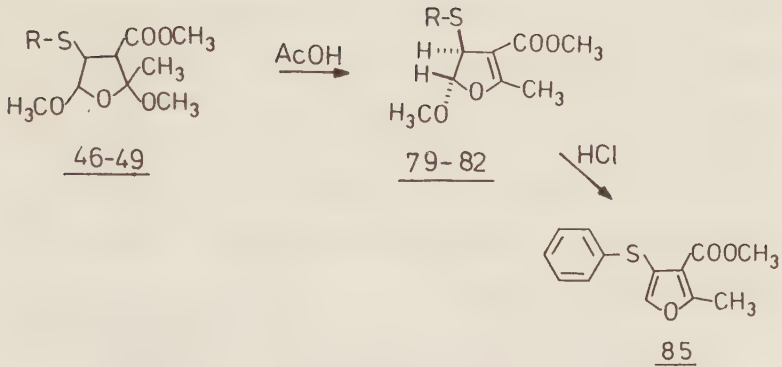
17 ließ sich mit Zink/Eisessig zum Acetylbernsteinsäureester 23 reduzieren, während 18 diese Verbindung durch saure Hydrolyse lieferte. Die Pyrrolinone 27 konnten aus 23 und durch Umsetzung von 10 oder 18 mit Amin/ Eisessig gewonnen werden. Erhitzen von 10 mit Eisessig ohne Zusatz eines Amins führte zum γ -Lacton 35.



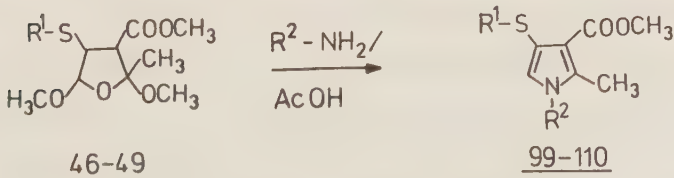
Die basenkatalysierte Umsetzung von 10 mit verschiedenen Nucleophilen RH lieferte Tetrahydrofuranerivate, die i.a. als Mischungen von zwei oder mehr Diastereomeren anfielen. In zwei Fällen gelang eine Trennung der Isomeren, deren räumliche Struktur zumindest zum Teil aufgeklärt werden konnte. In einigen Fällen kam es zu Neben- bzw. Folgereaktionen wie Esterspaltung, Dieckmann-Kondensation oder Eliminierung von Methanol, wobei u. a. 68, 70 bzw. 78 isoliert wurden. Die Benzothiazol-derivate 56 und 57 entstanden bei der Umsetzung von 10 mit o-Aminothiophenol ohne Zusatz einer Base.



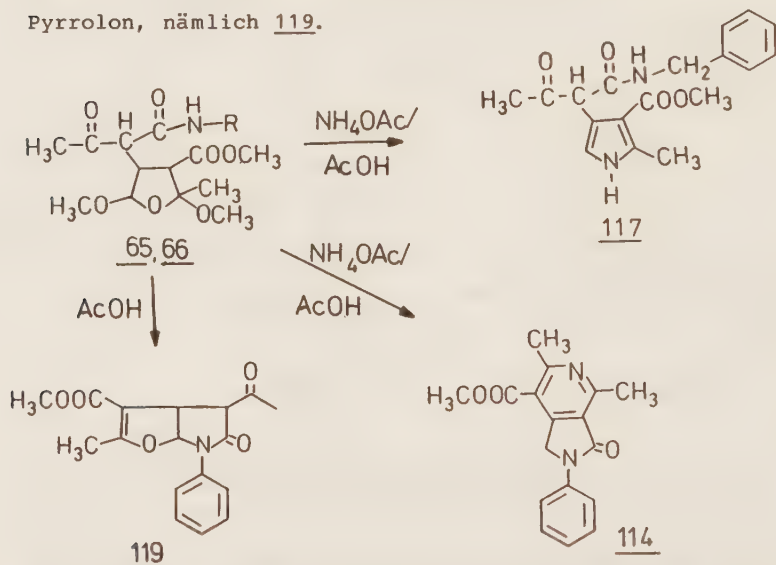
Während die 4-Mercaptotetrahydrofurancarbonsäureester 46-49 in Eisessig unter Abgabe von einem Äquivalent Methanol die trans-Dihydrofurerivate 79-82 bildeten, erfolgte die Abspaltung eines zweiten Äquivalents Methanol zum Furan 85 erst in Gegenwart von Salzsäure. Die ^1H -NMR-spektroskopisch getroffene Zuordnung der trans-Konfiguration in 79-82 wurde durch die Isolierung des unter anderen Reaktionsbedingungen entstandenen cis-Dihydrofurans 83 gesichert. Die Oxidation der Thioether lieferte die entsprechenden Sulfoxide bzw. Sulfone.



Durch Umsetzung der Tetrahydrofurane 46-49 mit Aminen in 90proz. Essigsäure ließen sich glatt die am C-4 substituierten Pyrrol-3-carbonsäureester 99-110 darstellen; in einigen Fällen erwies sich der Zusatz von Salzsäure als vorteilhaft.

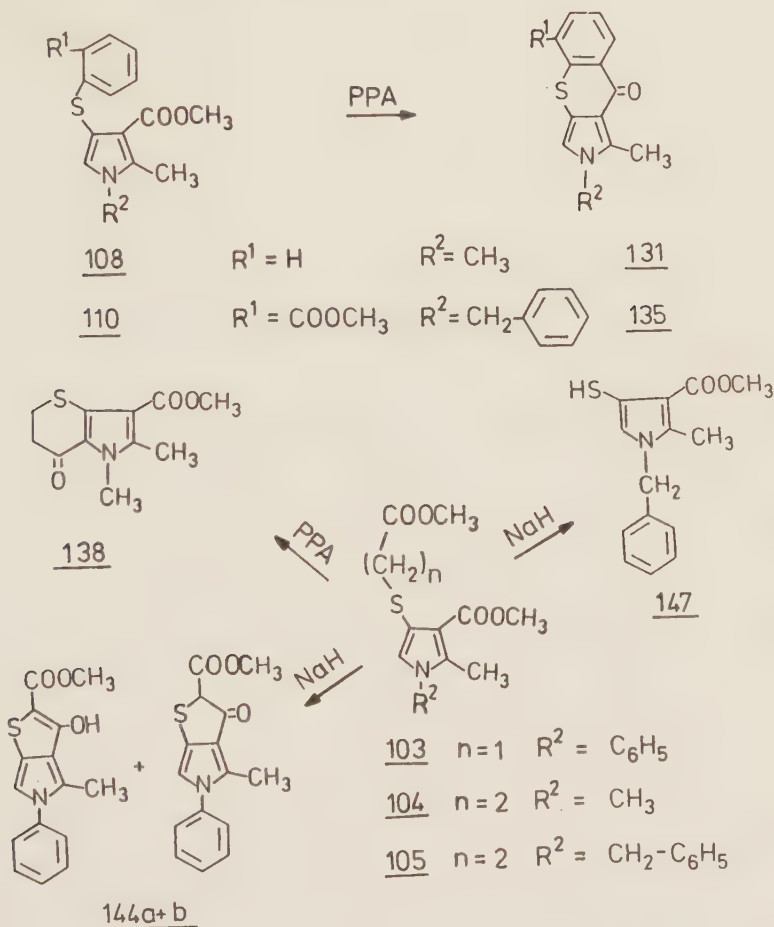


Problematisch war lediglich die Umsetzung der Michael-Additionsprodukte 65 und 66: Es entstand jeweils ein Gemisch von Verbindungen, aus dem das Pyrrol 117 in geringer bzw. das Pyrrolopyridin 114 in mäßiger Ausbeute isoliert werden konnten. Auch bei der Reaktion von 65 mit Essigsäure ohne Aminzusatz erhielt ich unter Ringöffnung und erneutem Ringschluß ein anelliertes Pyrrolon, nämlich 119.



Heterocyclisch anellierte Pyrrolderivate ließen sich aus geeignet substituierten Pyrrolcarbonsäuren oder -carbonsäureestern durch Kondensation mit Polyphosphorsäure oder Natriumhydrid darstellen; bei der Umsetzung von 110 entstand nur eines von zwei denkbaren Regioisomeren, nämlich 135; bei der Reaktion von 103 bildete sich 144, das in Chloroform als Mischung von zwei Tautomeren (Keton : Enol 1 : 9) vorlag. Das Propionsäurederivat 105 reagierte unter den Bedingungen der

Dieckmann-Kondensation in einer Retro-Michael-Addition
zum Mercaptan 147.

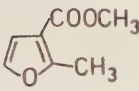
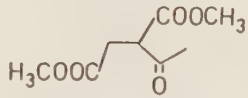
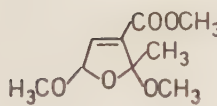
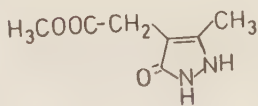
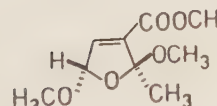
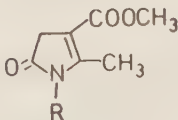
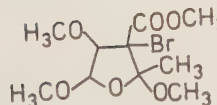
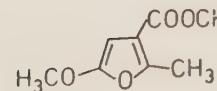
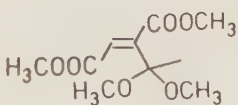


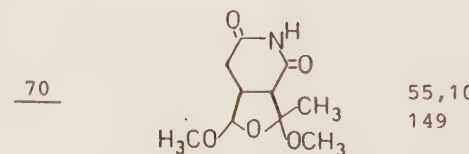
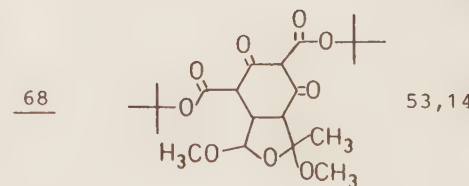
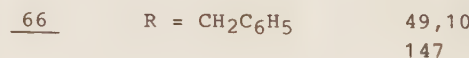
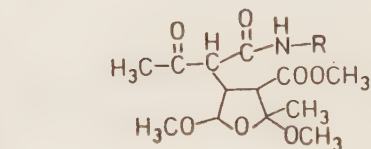
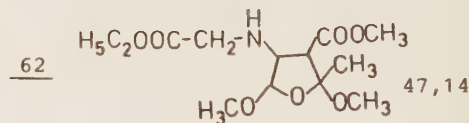
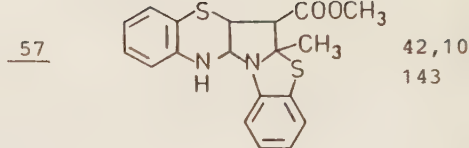
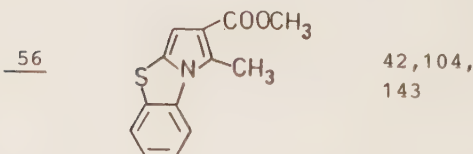
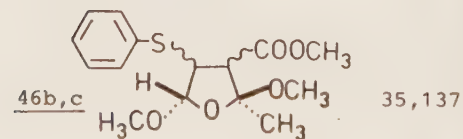
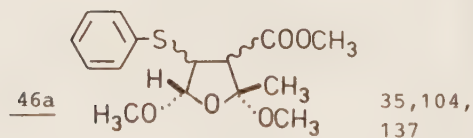
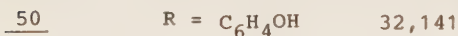
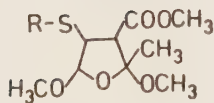
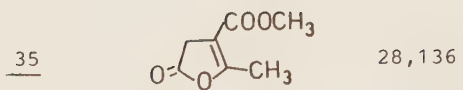
Bei der pharmakologischen Prüfung zeigte der Pyrrolcarbonsäureester 104 bronchodilatatorische Eigenschaften, während sich das Pyrrolobenzothiopyranon 131 als diuretisch und antiinflammatorisch wirksam erwies. Das Pyrrolopyridin 112 senkte sowohl die Cholesterin- als auch die Lipoproteinkonzentration im Serum.

EXPERIMENTELLER THEIL

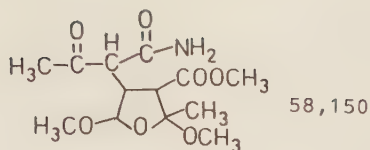
1. Formelverzeichnis

(Substanznummern fortlaufend) Die Zahlen unter den Formeln beziehen sich auf die Seiten im theoretischen und experimentellen Teil.

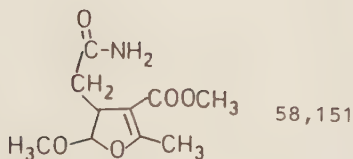
<u>8</u>		13, 125	<u>23</u>		20, 28, 131
<u>10</u>		14, 125	<u>24</u>		20, 132
<u>10b</u>		16, 126			
			<u>27a</u>	R = C ₆ H ₅	21, 133
<u>17</u>		24, 130	<u>27b</u>	R = CH ₂ -C ₆ H ₅	21, 30, 134
			<u>27c</u>	R = H	30, 134
<u>18</u>		17, 131	<u>32</u>		22, 135



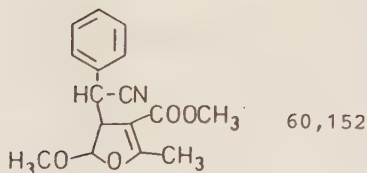
74



75



78



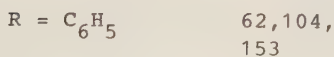
79



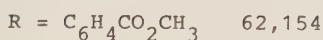
80



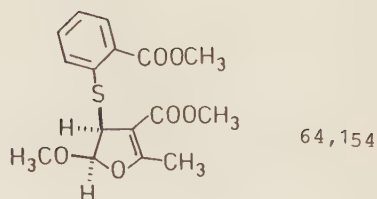
81



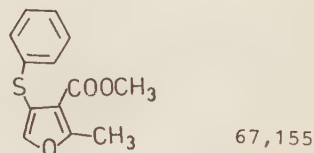
82



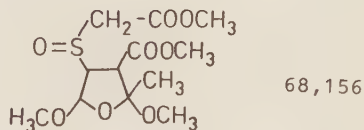
83



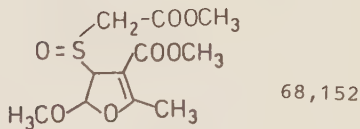
85



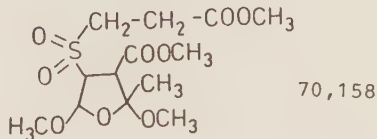
86



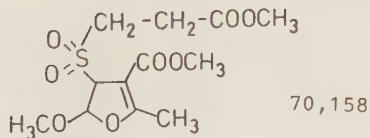
87

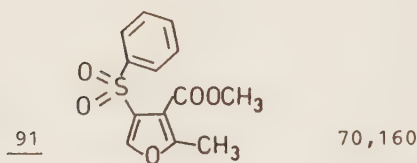
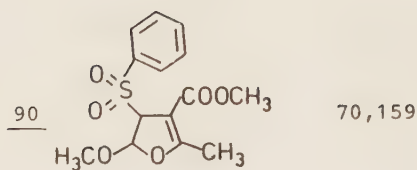


88

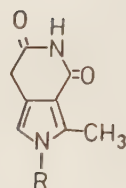


89



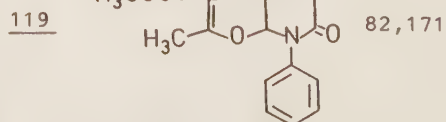
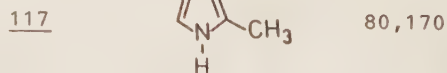
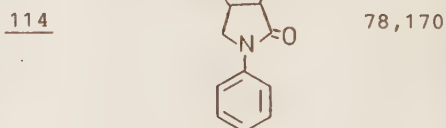


	R ¹	R ²	
<u>99</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	73,160
<u>100</u>	CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	75,161
<u>101</u>	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	75,105, 161
<u>102</u>	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	75,162
<u>103</u>	CH ₂ CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	75,163
<u>104</u>	C ₂ H ₄ CO ₂ CH ₃	CH ₃	75,163
<u>105</u>	C ₂ H ₄ CO ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	75,164
<u>106</u>	C ₂ H ₄ CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	75,164
<u>107</u>	C ₆ H ₅	H	75,165
<u>108</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	75,105, 166
<u>109</u>	C ₆ H ₄ CO ₂ CH ₃	CH ₃	75,167
<u>110</u>	C ₆ H ₄ CO ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	75,167

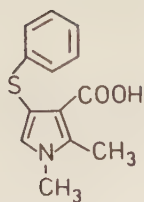


111 R = CH₃ 76,86,
168

112 R = CH₂C₆H₅ 76,108,
169



130



87,104,
172

131

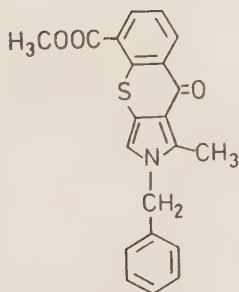
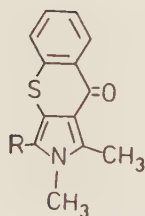
R = H

88,106,
173

132

R = COCH₃

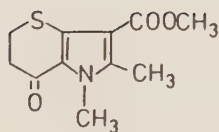
89,174



135

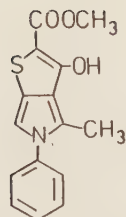
91,174

138



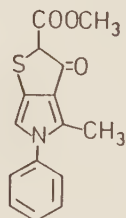
92,175

144a



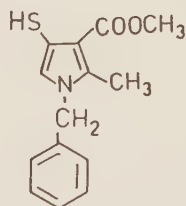
95,176

144b



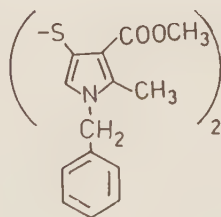
95,176

147



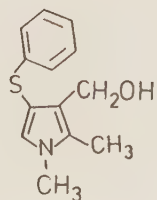
99,178

151



102,178

152



102,179

2. Allgemeine Angaben

- Schmelzpunkte: Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Hersteller Fa. Büchi, Nr. 510); die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.
- Ausbeuten: Die Angaben beziehen sich auf die einmal umkristallisierte, getrocknete Substanz, wenn nicht anders angegeben.
- CHN-Analysen: CHN-Elementaranalysator Rapid (Fa. Heraeus); ein Teil der Analysen wurde von der Fa. I. Beetz, Kronach, ausgeführt.
- Massenspektren: Massenspektrometer CH 7 (Hersteller Varian).
- IR-Spektren: IR-Spektrophotometer AccuLab 6 (Hersteller Beckman); die IR-Spektren wurden als KBr-Preßlinge aufgenommen, wenn nicht anders angegeben. Angaben in cm^{-1} .
- ^1H -NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer T-60 und A-60 (Hersteller Varian), Tetramethylsilan als interner Standard, δ -Skala, ppm-Werte.

- ¹³C-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer WP 80 (Hersteller Bruker), δ -Skala, ppm-Werte, Tetramethylsilan als interner Standard.
- UV-Spektren: UV-Spectrophotometer Uvikon 810 (Fa. Kontron); 1-cm-Quarzküvetten, nm-Werte; die Zahlen in Klammern entsprechen den log ϵ -Werten.
- Radial-
chromatographie: Chromatotron, Model 7924T (Fa. Harrison Research); Plattenmaterial Kieselgel 60 PF₂₅₄, gipshaltig (Fa. Merck, Art. 7749), Schichtdicke 2 mm.
- Säulen-
chromatographie: Füllmaterial Kieselgel 60, Korngröße 0,063 - 0,200 mm (Fa. Merck).

3. Experimentelle Angaben

3.1. Ausgangsverbindungen

2-Methylfuran-3-carbonsäuremethylester (8)²²⁾

190 g einer 50-55proz. Lösung von Chloracetaldehyd in Wasser (ca. 1,25 mol) ließ man zu einer Lösung von 116 g Acetessigsäuremethylester (1 mol) in 260 ml Pyridin tropfen. Die Mischung erwärmte sich dabei unter Dunkelfärbung auf 50-60°C. Man rührte 4 h bei Raumtemp. und ließ anschließend über Nacht stehen. Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit 70 ml Wasser und einmal mit 60 ml konz. Calciumchloridlösung gewaschen. Man trocknete über Natriumsulfat und destillierte i. Vak. Farbloses Öl, Sdp.₁ 61-65°C, Ausb. 89,1 g (64 %). Lit. Sdp.₁ 64°C¹⁹⁾, Ausb. 63 % (Ethylester)²²⁾.

2,5-Dihydrofuran-2,5-dimethoxy-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (10)

Analog Literaturangaben⁷⁰⁾ zur Synthese von Dihydrodimethoxyfuran.

Eine Suspension von 128,5 g Natriumcarbonat (1,21 mol) in 340 ml Methanol wurde mit 93,6 g 8 (0,67 mol) versetzt. Zu der mit Eis/Kochsalz auf -15°C gekühlten und kräftig gerührten Mischung ließ man eine unter Eiskühlung hergestellte Lösung von 35,2 ml Brom (0,69 mol) in

340 ml Methanol tropfen, so daß die Innentemperatur nicht über -5°C anstieg. Dann wurde noch 3 h bei 0 bis -5°C gerührt. Nach Beseitigung eines evtl. vorhandenen Bromüberschusses mit Natriumthiosulfatlösung wurde die farblose Reaktionsmischung in 900 ml kalte gesättigte Calciumchloridlösung gegossen und dreimal mit 800, 500 und 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden schnell mit 150 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung und 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Gelbes Öl, Ausb. 127,0 g (94 %). Lit. Sdp._{0,33} 88°C , Ausb. 75-83 % (Elektrolyse)¹⁹).

Das Rohprodukt konnte ohne weitere Reinigung umgesetzt werden.



Ber. Mol.-Masse 202.2

Gef. Mol.-Masse 202 (ms)

IR (Film): 1735, 1650

^1H -NMR (CDCl_3): 1.67 (s) und 1.76 (s) (3H); 3.17 (s), 3.23 (s), 3.5 (s) und 3.55 (s) (6H); 3.87 (s, 3H); 5.57 (d, $J = 1.5\text{Hz}$) und 5.83 (d, $J = 1\text{Hz}$) (1H); 6.87 (m, 1H)

Isomerengemisch!

Trans-Isomer 10b

Bei -15°C bildeten sich in dem Öl Kristalle, die abgesaugt und auf dem Tonteller mit n-Hexan gewaschen wur-

den. Da es sich bei diesen Kristallen um ein Gemisch der Isomere 10b und 10a im Verhältnis von ca. 9 : 1 handelte, war eine Zuordnung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum möglich:

^1H -NMR (CDCl_3) von 10b: 1.76 (s,3H); 3.17 (s,3H); 3.5 (s,3H); 3.87 (s,3H); 5.83 (d,J = 1Hz,1H); 6.87 (d,J = 1Hz,1H)

3.2. Allgemeine Vorschriften

A Umsetzung von Furanderivaten mit Aminen

10 mmol Furanderivat wurden mit 10 mmol Amin in 12 ml Eisessig und 1,2 ml Wasser rückflußerhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

B Addition von Mercaptanen

10 mmol 10 wurden in 10 ml Isopropanol gelöst und unter N_2 mit 10 mmol Mercaptan und 0,25 ml Piperidin versetzt. Man rührte 15-20 h bei Raumtemp., anschließend wurde das Lösungsmittel zusammen mit dem Piperidin i. Vak. abdestilliert. Den öligen Rückstand versetzte man mit Ether; die Lösung wurde zur Entfernung von evtl. noch vorhandenem Mercaptan mit 2N-NaOH extrahiert. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser wurde mit Natriumsulfat

getrocknet und anschließend der Ether am Rotavapor abgezogen. Zurück blieb ein gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung umgesetzt werden konnte.

C Addition CH-acider Verbindungen

Eine Lösung von 0,23 g Natrium (10 mmol) in 10 ml absol. Methanol wurde nacheinander mit 10 mmol der CH-aciden Verbindung und 2,02 g 10 (10 mmol) versetzt. Man rührte während der Reaktionszeit bei der angegebenen Temperatur. Anschließend wurde mit 2N-HOAc neutralisiert.

D Eliminierung von Methanol aus Tetrahydrofuran-derivaten

Eine Lösung von 10 mmol Tetrahydrofuranderivat in 12 ml Eisessig wurde 10 min rückflußerhitzt. Anschließend destillierte man Methanol und Essigsäure i. Vak. ab und arbeitete das zurückbleibende gelbbraune Öl wie beschrieben auf.

E Oxidation zu Sulfonen

Eine Lösung von 4,06 g m-Chlorperbenzoesäure 85% (20 mmol) in 60 ml Methylenchlorid ließ man unter Eiskühlung zu einer Lösung von 10 mmol Thioether in 15 ml Methylenchlorid tropfen. Nach kurzer Zeit entstand ein

weißer Niederschlag. Man rührte über Nacht bei Raumtemp. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat extrahierte man je zweimal mit 2N-NaOH und Wasser. Da die organische Phase Peroxide enthielt (Merckoquant Peroxid-Test, Fa. Merck), die nicht durch Waschen mit Eisensulfat-, Natriumhydrogensulfit-, Natriumthiosulfat- oder Natriumhydroxidlösung entfernt werden konnten, ließ man die über Natriumsulfat getrocknete Lösung bei Raumtemp. eindunsten. Der Rückstand wurde zur Kristallisation mit dem angegebenen Lösungsmittel versetzt.

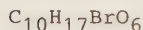
F Synthese von Pyrrolen

Eine Lösung von 10 mmol Tetrahydrofuranderivat und 10 mmol Amin in einer Mischung von 12 ml Eisessig und 1,2 ml Wasser wurde 30 min rückflußerhitzt. Anschließend destillierte man die flüchtigen Anteile i. Vak. ab und versetzte den Rückstand mit dem angegebenen Lösungsmittel. Der rotbraune Niederschlag wurde abgesaugt und unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

3.3 Beschreibung der Reaktionen

3-Brom-tetrahydro-2,4,5-trimethoxy-2-methylfuran- 3-carbonsäuresäuremethylester (17)

1,4 g 8 (10 mmol) wurden zu einer Suspension von 1,86 g Natriumcarbonat (17,5 mmol) in 5 ml Methanol gegeben. Zu der Mischung ließ man langsam eine unter Kühlung hergestellte Lösung von 1,02 ml Brom (20 mmol) in 5 ml Methanol tropfen. Nach 16stdg. Rühren bei Raumtemp. versetzte man mit 15 ml kalter gesättigter Calciumchloridlösung und extrahierte dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Gelbes Öl, aus dem im Eisfach farblose Plättchen kristallisierten. Schmp. 47-48°C, Ausb. 1,4 g (45%).



Ber. C 38.36 H 5.47 Br 25.52 Mol.-Masse 313.1

Gef. C 38.38 H 5.47 Br 25.40 Mol.-Masse 283 und 281

(ms, - OCH₃)

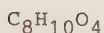
IR: 1745

¹H-NMR (CDCl₃): 1.73 (s, 3H); 3.33 (s, 3H); 3.53 (s, 3H); 3.58 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 4.53 (d, J = 4.5Hz, 1H); 4.93 (d, J = 4.5Hz, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): 18.7 (q); 49.9 (q); 52.8 (q); 56.6 (q); 59.0 (q); 70.6 (s); 86.2 (d); 108.0 (d); 111.0 (s); 167.4 (s)

5-Methoxy-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (18)

12,12 g 10 (60 mmol) wurden langsam i. Vak. destilliert (ca. 1 h). Hellgelbes Öl, das im Eisfach kristallisierte. Sdp.₁₂ 110-112°C, Schmp. 25°C, Ausb. 8,57 g (84%).



Ber. C 56.47 H 5.92 Mol.-Masse 170.2

Gef. C 56.49 H 5.89 Mol.-Masse 170 (ms)

IR (Film): 1720

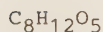
¹H-NMR (CDCl₃): 2.48 (s, 3H); 3.85 (s, 6H); 5.37 (s, 1H)

Acetylbernsteinsäuredimethylester (23)

a) 1,7 g 18 (10 mmol) wurden mit 1 ml 2N-HCl und 1 ml Methanol versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend verdünnte man mit Wasser und extrahierte dreimal mit Ether. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingeeengt. Der Rückstand wurde i. Vak. destilliert. Farbloses Öl, Sdp.₁₄ 133-136°C, Ausb. 1,6 g (85%). Lit. Sdp.₁₂ 129-134°C²⁷).

b) Eine Lösung von 3,12 g 17 (10 mmol) in 100 ml Eisessig wurde mit 8,7 g Zinkstaub (130 mmol) versetzt und 4 h rückflußerhitzt. Den nach Abdestillieren der Essigsäure i. Vak. verbleibenden Rückstand löste man in Ether und extrahierte mit Wasser. Die wäßrige Phase

wurde noch zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Kaliumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Gelbes Öl, Ausb. 1,18 g (63%).



Ber. Mol.-Masse 188.2

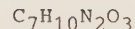
Gef. Mol.-Masse 188 (ms)

IR (Film): 1740, 1725

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.37 (s, 3H); 2.9 (d, J = 7Hz, 1H); 2.93 (d, J = 7Hz, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 4.04 (t, J = 7Hz)

2,5-Dihydro-3-methyl-5-oxo-1H-pyrazol-4-essigsäuremethylester (24)²⁸⁾

Eine Lösung von 1,88 g Acetylbernsteinsäuredimethylester[23] (10 mmol) und 0,5 g Hydrazinhydrat (10 mmol) in 25 ml Methanol wurde 3 h rückflußerhitzt. Anschließend kühlte man im Eisbad und saugte den Niederschlag ab. Hellbraune Kristalle, Schmp. 193°C, Ausb. 0,7 g (41%). Lit. Ausb. 45% (Ethylester).



Ber. Mol.-Masse 170.2

Gef. Mol.-Masse 170 (ms)

IR: 2700 (breit), 1740, 1625

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$): 2.17 (s, 3H); 3.33 (s, 2H); 3.67 (s, 3H)

4,5-Dihydro-2-methyl-5-oxo-1-phenylpyrrol-3-carbon-
säuremethylester (27a)

a) Nach Vorschrift A aus 1,7 g 18 (10 mmol) und 0,93 g Anilin (10 mmol). Reaktionszeit 10 min. Der Rückstand kristallisierte aus Ether sowie aus Methanol/Wasser. Farblose Nadeln (Methanol), Schmp. 121°C, Ausb. 0,44 g (32%).

b) Nach Lit.^{30,31}) aus Acetylbernsteinsäuredimethylester (23) und Anilin. Eine Lösung von 3,76 g 23 (20 mmol), 1,86 g Anilin (20 mmol) und 0,1 g Anilinhydrochlorid in 20 ml absol. Toluol wurde 4 h am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend extrahierte man mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Das zurückbleibende Öl wurde ohne weitere Reinigung mit 10 ml absol. Methanol und 1,5 ml einer Lösung von 0,24 g Natrium in 20 ml absol. Methanol versetzt. Man rührte 3 h bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von Wasser extrahierte man dreimal mit Methylenchlorid. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde in Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 121°C, Misch-Schmp. mit nach a) hergestellter Probe von 27a 121°C, Ausb. 2,54 g (55%).

C₁₃H₁₃NO₃

Ber. Mol.-Masse 231.3

Gef. Mol.-Masse 231 (ms)

IR: 1710, 1675, 1620

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.47 (t, $J = 2.5\text{Hz}$, 3H); 3.47 (q, $J = 2.5\text{Hz}$, 2H); 3.80 (s, 3H); 7.13-7.7 (m, 5H arom.)

1-Benzyl-4,5-dihydro-2-methyl-5-oxo-pyrrol-3-carbon-säuremethylester (27b)

a) Nach Vorschrift A aus 1,7 g 18 (10 mmol) und 1,07 g Benzylamin (10 mmol). Reaktionszeit 10 min.

b) Nach Vorschrift A aus 2,02 g 10 (10 mmol) und 1,07 g Benzylamin (10 mmol). Reaktionszeit 30 min.

Der Rückstand wurde in Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 86°C , Ausb. 1,39 g (57%) nach a), 0,93 g (38%) nach b).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Ber. Mol.-Masse 245.3

Gef. Mol.-Masse 245 (ms)

IR: 1725, 1695, 1625

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.33 (t, $J = 2\text{Hz}$, 3H); 3.37 (q, $J = 2\text{Hz}$, 2H); 3.75 (s, 3H); 4.8 (s, 2H); 7.3 (s, 5H arom.)

4,5-Dihydro-2-methyl-5-oxopyrrol-3-carbonsäuremethylester (27c)

2,02 g 10 (10 mmol) und 0,77 g (10 mmol) Ammoniumacetat wurden nach Vorschrift A 30 min rückflußerhitzt. Der Rückstand wurde in Methanol umkristallisiert. Hell-

braune Kristalle, Schmp. 194-196°C (Zers.), Ausb. 0,9 g (58%).



Ber. Mol.-Masse 155.2

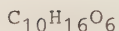
Gef. Mol.-Masse 155 (ms)

IR: 3130 (breit), 1730, 1700, 1640

^1H -NMR (DMSO- d_6): 2.23 (t, J = 2Hz, 3H); 3.13 (q, J = 2Hz, 2H); 3.63 (s, 3H); 10.38 (bs, NH, H/D-Tausch)

2-(1,1-Dimethoxyethyl)-fumarsäuredimethylester (32)

0,85 g 18 (5 mmol) und 0,93 g Natriumcarbonat (8,8 mmol) in 2,5 ml Methanol und 0,25 ml Brom (5 mmol) in 2,5 ml Methanol wurden analog zu 10 umgesetzt. Das nach dem Einrotieren zurückbleibende Öl wurde an einer Kieselgelsäule gereinigt. Farbloses Öl, Ausb. 1,0 g (87%).



Ber. C 51.72 H 6.94 Mol.-Masse 232.2

Gef. C 52.02 H 6.63 Mol.-Masse 217 (ms, - $\cdot\text{CH}_3$)

IR (Film): 1710, 1635

^1H -NMR (CDCl_3): 1.67 (s, 3H); 3.18 (s, 6H); 3.8 (s, 6H); 6.73 (s, 1H)

4,5-Dihydro-2-methyl-5-oxofuran-3-carbonsäuremethyl-
ester (35)

1,01 g 10 (5 mmol) wurden mit 6 ml Eisessig 20 min rückflußerhitzt. Nach dem Abdestillieren der Essigsäure i. Vak. blieb ein gelbes Öl zurück, das mit Ether/Diisopropylether sowie Methanol/Wasser kristallisierte. Farblose Nadeln (Ligroin), Schmp. 71°C, Ausb. 0,24 g (30%).



Ber. C 53.85 H 5.16 Mol.-Masse 156.1

Gef. C 53.78 H 5.18 Mol.-Masse 156 (ms)

IR: 1800, 1700, 1660

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.4 (t, J = 2.5 Hz, 3H); 3.45 (q, J = 2.5 Hz, 2H); 3.8 (s, 3H)

Tetrahydro-2,5-dimethoxy-2-methyl-4-phenylthiofuran-3-
carbonsäuremethylester (46)

2,02 g 10 (10 mmol) wurden mit 1,1 g Thiophenol (10 mmol) nach Vorschrift B umgesetzt. Ausb. 2,84 g (91%).



Ber. Mol.-Masse 312.4

Gef. Mol.-Masse 312 (ms)

IR (Film): 1740

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.4 (s, 3H); 3.13-3.54 (m, 7H); 3.73 (s) und 3.8 (s) (3H); 3.9-4.15 (m, 1H); 5.02 (d, $J = 5\text{Hz}$) und 5.32 (d, $J = 6\text{Hz}$) (1H); 7.13-7.67 (m, 5H arom.)

Isomerengemisch!

46a

2,84 g 46 wurden mit Methanol/Wasser versetzt und ins Eisfach gestellt. Den ausgeschiedenen Niederschlag saugte man ab. Farblose Kristalle (Cyclohexan), Schmp. 69°C , Ausb. 0,66 g (21%, bez. auf 10).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$

Ber. C 57.68 H 6.45 S 10.26 Mol.-Masse 312.4

Gef. C 57.55 H 6.52 S 10.19 Mol.-Masse 312 (ms)

IR: 1740

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.4 (s, 3H); 3.27 (s, 3H); 3.4 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H); 3.54 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 4.0 (dd, $J = 6\text{Hz}$ und 7Hz , 1H); 5.32 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7.13-7.62 (m, 5H arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 18.8 (q); 48.7 (q); 51.7 (q); 54.5 (d); 57.1 (q); 61.0 (d); 107.9 (s); 111.2 (d); 127.0 (d); 128.9 (d); 131.0 (d); 135.7 (s); 170.0 (s)

46b

0,5 g 10b (2,5 mmol) und 0,28 g Thiophenol (2,5 mmol) wurden nach Vorschrift B umgesetzt. Die Kugelrohrdestillation des Rohprodukts ergab ein gelbes Öl, Ausb.

0,66 g (84%).



Ber. C 57.68 H 6.45 S 10.26 Mol.-Masse 312.4

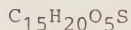
Gef. C 57.63 H 6.49 S 10.15 Mol.-Masse 312 (ms)

IR (Film): 1750

^1H -NMR (CDCl_3): 1.4 (s, 3H); 3.2 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 3.32 (s, 3H); 3.43 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 4.03 (dd, $J = 5\text{Hz}$ und 9Hz , 1H); 5.02 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H); 7.17-7.67 (m, 5H arom.)

46c

0,5 g 10b (2,5 mmol), 0,28 g Thiophenol (2,5 mmol) und 0,05 ml einer 40proz. Lösung von Triton B in Methanol (0,11 mmol) wurden mit 5 ml Isopropanol versetzt und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wurde in Ether gelöst und zur Abtrennung des Katalysators und evtl. noch vorhandenen Thiophenols mit 2N-NaOH extrahiert. Nach mehrmaligem Waschen der organischen Phase mit Wasser wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. einrotiert. Das zurückbleibende Öl wurde am Chromatron getrennt. Mit Cyclohexan/ Ethylacetat 9 : 1 wurde zuerst 46b eluiert, dann folgte 46c. Das hellgelbe Öl kristallisierte im Eisfach. Farblose Plättchen (Cyclohexan), Schmp. 62°C , Ausb. 0,23 g (29%).



Ber. C 57.68 H 6.45 S 10.26 Mol.-Masse 312.4
Gef. C 57.76 H 6.38 S 10.23 Mol.-Masse 312 (ms)
IR: 1750

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.63 (s, 3H); 3.40 (s, 3H); 3.43 (s, 3H);
3.57 (s, 1H); 3.68 (d, J = 2 Hz, 1H); 3.8 (s, 3H); 5.28 (d, J
= 2 Hz, 1H); 7.27-7.65 (m, 5H arom.)

Tetrahydro-2,5-dimethoxy-4-methoxycarbonylmethylthio-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (47)

2,02 g 10 (10 mmol) und 1,06 g Mercaptoessigsäuremethylester (10 mmol) wurden nach Vorschrift B umgesetzt. Gelbes Öl, Ausb. 2,83 g (92%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{SO}_7$

Ber. Mol.-Masse 308.4
Gef. Mol.-Masse 308 (ms)
IR (Film): 1745

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.4 (s, 3H); 3.05-3.75 (m, 10H); 3.78 (s, 3H); 5.0 (d, J = 6 Hz) und 5.28 (d, J = 6 Hz) (1H)

Isomerengemisch!

Tetrahydro-2,5-dimethoxy-4-(2-methoxycarbonylethylthio)-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (48)

Aus 2,02 g 10 (10 mmol) und 1,02 g 3-Mercaptopropionsäuremethylester (10 mmol) nach Vorschrift B. Gelbes Öl, Ausb. 2,96 g (92%).

$C_{13}H_{22}O_7S$

Ber. Mol.-Masse 322.4

Gef. Mol.-Masse 322 (ms)

IR (Film): 1745

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.4 (s, 3H); 2.57-3.0 (m, 4H); 3.17-3.57 (m, 8H); 3.73 (s, 3H); 3.8 (s) und 3.83 (s) (3H); 4.98 (d, J = 6Hz) und 5.22 (d, J = 6Hz) (1H)

Isomerengemisch!

Tetrahydro-2,5-dimethoxy-4-(2-methoxycarbonylphenyl-thio)-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (49)

Bei der Umsetzung von 2,02 g 10 (10 mmol) mit 1,68 g o-Mercaptobenzoessäuremethylester (10 mmol) nach Vorschrift B erhielt man ein gelbes Öl. Ausb. 3,18 g (86%).

$C_{17}H_{22}O_7S$

Ber. Mol.-Masse 370.4

Gef. Mol.-Masse 370 (ms)

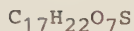
IR (Film): 1740, 1715

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.43 (s), 1.47(s) und 1.63 (s) (3H); 3.13-3.93 (m, 13H); 4.17-4.67 (m, 1H); 5.05 (d, J = 4Hz) und 5.37 (d, J = 6Hz) (zusammen 1H); 7.1-8.2 (m, 4H arom.)

Isomerengemisch!

49a

3,18 g 49 kristallisierten nach Anreiben mit Methanol/Wasser. Farblose Nadeln (Diisopropylether), Schmp. 76°C, Ausb. 0,85 g (23%, bez. auf 10).



Ber. C 55.12 H 5.99 S 8.66 Mol.-Masse 370.4

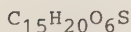
Gef. C 55.30 H 5.98 S 8.60 Mol.-Masse 370 (ms)

IR: 1740, 1715

¹H-NMR (CDCl₃): 1.47 (s, 3H); 3.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 3.4 (s, 3H); 3.47 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 4.27 (dd, J = 4 Hz und 8.5 Hz, 1H); 5.05 (d, J = 4 Hz, 1H); 7.2-8.07 (m, 4H arom.)

Tetrahydro-4-(2-hydroxyphenylthio)-2,5-dimethoxy-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (50)

Durch Umsetzung von 2,02 g 10 (10 mmol) mit 1,26 g o-Mercaptophenol (10 mmol) nach Vorschrift B. Da sich 50 als Phenol in Natronlauge löst, wurde die mit Ether versetzte Reaktionsmischung nur mit Wasser gewaschen. Gelbes Öl, Ausb. 2,89 g (88%).



Ber. Mol.-Masse 328.4

Gef. Mol.-Masse 328 (ms)

IR (Film): 3400, 1745, 1720

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\sim 1.34\text{--}1.67$ (m, 3H); $2.76\text{--}4.13$ (m, 11H); 4.83 (bs, 1H, H/D-Tausch); $4.93\text{--}5.38$ (m, 1H); $6.7\text{--}7.6$ (m, 4H arom.)

Isomerengemisch!

50a

2,89 g 50 kristallisierten mit Methanol/Wasser im Eisfach. Farblose Kristalle (n-Hexan), Schmp. $69\text{--}71^\circ\text{C}$, Ausb. 0,51 g (16%, bez. auf 10).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$

Ber. C 54.86 H 6.14 S 9.76 Mol.-Masse 328.4

Gef. C 54.86 H 6.05 S 9.76 Mol.-Masse 328 (ms)

IR: 3390, 1720

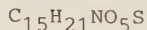
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.53 (s) und 1.67 (s) (zusammen 3H); $2.76\text{--}4.08$ (m, 11H); $5.03\text{--}5.2$ (m, 1H); $6.73\text{--}7.6$ (m) und 8.28 (s) (zusammen 5H, davon 4H arom. und 1H H/D-Tausch)

Isomerengemisch!

4-(2-Aminophenylthio)-tetrahydro-2,5-dimethoxy-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (51)

2,02 g 10 (10 mmol) und 1,25 g o-Aminothiophenol (10

mmol) wurden nach Vorschrift B umgesetzt; das braune Öl wurde an einer Kieselgelsäule gereinigt, Ausb. 3,01 g (92%).



Ber. C 55.03 H 6.47 N 4.28 S 9.79 Mol.-Masse 327.4

Gef. C 54.53 H 6.04 N 4.56 S 10.32 Mol.-Masse 327 (ms)

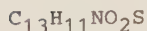
IR (Film): 3470, 3370, 1745, 1620

^1H -NMR (CDCl_3): 1.33 (s), 1.38 (s) und 1.52 (s), (zusammen 3H); 3.13-3.93 (m, 11H); 4.5 (bs, 2H, H/D-Tausch); 4.93-5.37 (m, 1H); 6.47-7.5 (m, 4H arom.)

Isomerengemisch!

1-Methyl-[1,3]benzopyrrolo[2,1-b]thiazol-2-carbonsäuremethylester (56)

Eine Lösung von 2,02 g 10 (10 mmol) und 2,5 g o-Aminothiophenol (20 mmol) in 20 ml Methanol wurde 2 h rückflußerhitzt. Beim langsamen Abkühlen auf Raumtemp. bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen wurde. (Zur Isolierung von 57 aus dem Filtrat s. S. 144.) Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 163°C, Ausb. 0,27 g (11%).



Ber. C 63.65 H 4.52 N 5.71 S 13.07 Mol.-Masse 245.3

Gef. C 63.64 H 4.53 N 5.76 S 13.05 Mol.-Masse 245 (ms)

IR: 1710

^1H -NMR (CDCl_3): 3.03 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 6.6 (s, 1H); 7.23-7.97 (m, 4H arom.)

5a-Methyl-12H-[1,4]benzo-benzothiazolo[2',3':5,1]pyr-
rolo[3,2-b]thiazin-6-carbonsäuremethylester (57)

Das Filtrat von 56 (s. S. 143) stellte man in den Kühlschrank. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Farblose Plättchen (Methanol oder Isopropanol), Schmp. 171°C, Ausb. 0,85 g (23%).



Ber. C 61.60 H 4.90 N 7.56 S 17.31 Mol.-Masse 370.5

Gef. C 61.45 H 4.96 N 7.67 S 17.27 Mol.-Masse 370 (ms)

IR: 3330, 1735

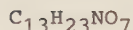
^1H -NMR (CDCl_3): 1.9 (s, 3H); 3.53 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H); 3.83 (s, 3H); 4.15 (dd, $J = 6\text{Hz}$ und 11Hz , 1H); 4.3 (bs, 1H, H/D-Tausch); 4.75 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 6.67-7.23 (m, 8H arom.)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 35.02 (q); 43.3 (d); 52.2 (q); 60.3 (d); 78.6 (d); 84.9 (s); 115.7 (d); 115.9 (d); 116.3 (s); 119.8 (d); 121.6 (d); 124.2 (d); 125.3 (d); 126.4 (d); 127.8 (d); 131.2 (s); 141.4 (s); 146.1 (s); 169.9 (s)

4-Ethoxycarbonylmethylamino-tetrahydro-2,5-dimethoxy-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (62)

Eine Mischung von 2,02 g 10 (10 mmol), 6,98 g Glycinesterhydrochlorid (50 mmol) und 28 g einer 10proz. Lösung von Kaliumhydroxid (50 mmol) in Methanol wurde 24 h im Ölbad von 50°C gerührt. Anschließend destillierte man das Lösungsmittel i. Vak ab. Der Rückstand

wurde mit Ether versetzt und zweimal mit 2N-HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen alkalisierte man unter Eiskühlung mit 30proz. Kalilauge und extrahierte dreimal mit Methylenchlorid. Die mit Wasser gewaschenen vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das nach dem Einrotieren zurückbleibende braune Öl an einer Kieselgelsäule gereinigt, Ausb. 1,98 g (65%).



Ber. C 51.13 H 7.59 N 4.58 Mol.-Masse 305.3

Gef. C 50.58 H 7.28 N 5.56 Mol.-Masse 306 (ms, M+1)

IR (Film): 3350, 1740

¹H-NMR (CDCl₃): 1.28 (t, J = 7Hz, 3H); 1.4 (s) und 1.6 (s), (zusammen 3H); 2.23 (bs, 1H, H/D-Tausch); 3.25-3.6 (m, 9H); 3.78 (s, 3H); 4.22 (q, J = 7Hz, 2H); 4.8-5.13 (m, 1H)

Isomerengemisch!

Tetrahydro-2,5-dimethoxy-2-methyl-4-[2-oxo-1-(N-phenyl-carbamoyl)propyl]-furan-3-carbonsäuremethylester (65)

analog Literaturangaben zur Addition von Malonsäureester³⁵.

0.96 g einer 50proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl (20 mmol) wurden mit 20 ml absol. Tetrahydrofuran versetzt. Zu der Mischung ließ man langsam eine Lösung von 3,54 g Acetessigsäureanilid (20 mmol) in 10 ml

absol. Tetrahydrofuran tropfen. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurden 4,04 g 10 (20 mmol) zugegeben. Man rührte die sich allmählich dunkel färbende Reaktionsmischung 20 h bei Raumtemperatur. Überschüssiges Natriumhydrid wurde dann mit einigen Tropfen Methanol zersetzt. Man neutralisierte mit 2N-HOAc, verdünnte mit Wasser und extrahierte dreimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. einrotiert. Die auf Zugabe von Methanol ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und zur Entfernung des Mineralöls mit Ether gewaschen.

Farblose Nadeln (Methanol), Schmp. 140-141°C, Ausb. 1,82 g (24%) 65a.



Ber. C 60.15 H 6.64 N 3.69 Mol.-Masse 379.4

Gef. C 60.07 H 6.54 N 3.84 Mol.-Masse 379 (ms)

IR: 3325, 1740, 1725, 1675, 1605, 1540

^1H -NMR (CDCl_3): 1.57 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 3.17-3.77 (m, 12H); 5.0 (d, J = 4Hz, 1H); 7.04-7.77 (m, 5H arom.); 9.23 (bs, NH, H/D-Tausch)

Die Mutterlauge von 65a wurde eingeengt und mit Ether versetzt. Der farblose Niederschlag wurde abgesaugt und mit Ether gewaschen. Schmp. 133-135°C, Ausb. 1,59 g (21%).

$C_{19}H_{25}NO_7$

Ber. C 60.15 H 6.64 N 3.69 Mol.-Masse 379.4

Gef. C 60.14 H 6.63 N 3.71 Mol.-Masse 379 (ms)

IR: 3320, 1740, 1725, 1675, 1655, 1605

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.4 (s) und 1.57 (s), (zusammen 3H);
2.37 (s, 3H); 3.1-3.77 (m, 12H); 5.0 (d, $J = 4$ Hz, 1H);
7.04-7.77 (m, 5H arom.) ; 8.42 (bs, H/D-Tausch) und 9.23
(bs, H/D-Tausch), (zusammen 1H)

4-[1-(N-Benzylcarbamoyl)-2-oxopropyl]-tetrahydro-2,5-
dimethoxy-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (66)

0,96 g Natriumhydridsuspension (20 mmol), 3,82 g Acet-
essigsäurebenzylamid (20 mmol) in 50 ml absol. Tetra-
hydrofuran und 4,04 g 10 wurden analog zu 65 umgesetzt.

66a

Nach dem Aufarbeiten blieb ein braunes Öl zurück. Auf
Zugabe von Methanol kristallisierten daraus bei Raum-
temperatur farblose Nadeln. Schmp. 159°C (Methanol),
Ausb. 2,56 g (33%).

$C_{20}H_{27}NO_7$

Ber. C 61.06 H 6.92 N 3.56 Mol.-Masse 393.4

Gef. C 61.19 H 6.85 N 3.69 Mol.-Masse 393 (ms)

IR: 3230, 1740, 1730, 1640, 1580

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.37 (s,3H); 2.3 (s,3H); 2.87-3.77 (m,12H); 4.43 (d,J = 6Hz,1H), 4.48 (d,J = 6Hz,1H), nach H/D-Tausch: 4.43 (s,1H) und 4.48 (s,1H); 6.8 (bs,NH,H/D-Tausch); 7.37 (s,5H arom.)

66b

Aus der Mutterlauge von 66a kristallisierten drei weitere Fraktionen:

I aus Methanol im Eisfach,

II aus Methanol/Wasser,

III aus Ether.

Die vereinigten Fraktionen wurden mit Ether gewaschen und aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 125°C, Ausb. 2,16 g (27%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_7$

Ber. C 61.06 H 6.92 N 3.56 Mol.-Masse 393.4

Gef. C 60.95 H 6.82 N 3.61 Mol.-Masse 393 (ms)

IR: 3290, 1750, 1720, 1640; 1565

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.57 (s,3H); 2.28 (s,3H); 3.1-3.73 (m,12H); 4.42 (d,J = 6Hz,1H), 4.45 (d,J = 6Hz,1H), nach H/D-Tausch: 4.42 (s,1H) und 4.45 (s,1H); 4.9 (d,J = 4Hz,1H); 7.34 (s,5H arom.); 7.5 (bs,NH,H/D-Tausch)

7,9-Dimethoxy-7-methyl-3,5-dioxo-8-oxabicyclo[4.3.0]-
nonan-2,4-dicarbonsäure-di-tert.-butylester (68)

Aus 2,58 g Acetondicarbonsäure-di-tert.-butylester (10 mmol) und 2,02 g 10 nach Vorschrift C. Reaktionszeit 1 d bei Raumtemp., anschließend 9 h bei 70°C. Nach dem Neutralisieren verdünnte man die Reaktionsmischung mit Wasser und extrahierte mit Ether. Die Etherphasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingeeengt. In dem gelben Öl bildeten sich im Eisfach Kristalle, die abgesaugt und aus Diisopropylether umkristallisiert wurden. Farblose Kristalle, Schmp. 126-129°C (Zers.), Ausb. 0,4 g (9,3%).



Ber. C 58.87 H 7.53 Mol.-Masse 428.5

Gef. C 58.70 H 7.27 Mol.-Masse 428 (ms)

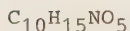
IR: 1740, 1680, 1640, 1600

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.52-1.68 (m, 21H); 3.18-3.85 (m, 9H); 4.75 (s), 4.85 (s) und 14.92 (s, H/D-Tausch) (zusammen 2H)

7,9-Dimethoxy-9-methyl-8-oxa-3-azabicyclo[4.3.0]nonan-
2,4-dion (70)

1,01 g Acetessigsäureamid (10 mmol) und 2,02 g 10 (10 mmol) wurden nach Vorschrift C umgesetzt. Reaktionszeit 6 d bei Raumtemp. Die neutralisierte Lösung extrahierte

man fünfmal mit 60 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das braune Öl kristallisierte auf Zugabe von Ether. Farblose Plättchen (Methanol), Schmp. 175°C, Ausb. 0,87 g (38%).



Ber. C 52.40 H 6.60 N 6.11 Mol.-Masse 229.2

Gef. C 52.39 H 6.44 N 6.18 Mol.-Masse 229 (ms)

IR: 3200, 3100, 1730, 1695

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.68 (s,3H); 2.73 (m,3H); 3.2-3.53 (m,7H); 4.88 (s,1H); 8.57 (bs,NH,H/D-Tausch)

4-(1-carbamoyl-2-oxo-propyl)-tetrahydro-2,5-dimethoxy-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (74)

Aus 1,01 g Acetessigsäureamid (10 mmol) und 2,02 g 10 (10 mmol) nach Vorschrift C. Reaktionszeit 6 d bei Raumtemp. Nach dem Neutralisieren verdünnte man mit Wasser und extrahierte dreimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden zur Entfernung von 70 viermal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Aus dem braunen Öl schied sich auf Zugabe von Ether ein Niederschlag ab, der abgesaugt wurde. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 141°C, Ausb. 0,15 g (5%).

$C_{13}H_{21}NO_7$

Ber. C 51.48 H 6.98 N 4.62 Mol.-Masse 303.3

Gef. C 51.50 H 6.90 N 4.68 Mol.-Masse 288 (ms,
-CH₃)

IR: 3420, 3310, 1750, 1720, 1685, 1625

¹H-NMR (CDCl₃): 1.57 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 2.97-3.73
(m, 12H); 5.17 (d, J = 4Hz, 1H); 5.95 (bs, NH, H/D-Tausch);
6.97 (bs, NH, H/D-Tausch)

4-Carbamoylmethyl-4,5-dihydro-5-methoxy-2-methylfuran-
3-carbonsäuremethylester (75)

Aus 1,01 g Acetessigsäureamid (10 mmol) und 2,02 g 10
(10 mmol) nach Vorschrift C. Reaktionszeit 3 d bei
70°C. Aufarbeitung analog zu 74. Das zurückbleibende Öl
wurde mit Ether/Diisopropylether versetzt und der Nie-
derschlag abgesaugt. Farblose Kristalle (Isopropanol),
Ausb. 0,12 g (5%).

$C_{10}H_{15}NO_5$

Ber. C 52.40 H 6.60 N 6.11 Mol.-Masse 229.2

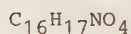
Gef. C 52.51 H 6.52 N 6.04 Mol.-Masse 229 (ms)

IR: 3420, 3195, 1680, 1645

¹H-NMR (CDCl₃): 2.25 (d, J = 1Hz, 3H); 2.3 (dd, J = 10Hz
und 16Hz, 1H); 2.8 (dd, J = 4Hz und 16Hz, 1H); 3.28
(m, 1H); 3.52 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 5.4 (d, J = 2Hz, 1H);
5.88 (bs, 2 NH, H/D-Tausch)

4-(Cyan-phenylmethyl)-4,5-dihydro-5-methoxy-2-methyl-
furan-3-carbonsäuremethylester (78)

1,6 g Phenylacetylacetonitril (10 mmol) und 2,02 g 10 wurden nach Vorschrift C umgesetzt. Reaktionszeit 4 d bei Raumtemp., anschließend noch 2 h unter Rückfluß. Die neutralisierte Lösung versetzte man mit Wasser und extrahierte dreimal mit Ether. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das braune Öl wurde in Methanol gelöst und ins Eisfach gestellt. Den Niederschlag saugte man ab. Farblose Kristalle (Methanol/Wasser), Schmp. 94°C, Ausb. 0,22 g (8%).



Ber. C 66.89 H 5.96 N 4.88 Mol.-Masse 287.3

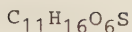
Gef. C 66.60 H 6.00 N 4.91 Mol.-Masse 287 (ms)

IR: 2255, 1705, 1645

^1H -NMR (CDCl_3): 2.33 (s, 3H); 3.27 (s, 3H); 3.4 (m, 1H); 3.77 (s, 3H); 4.63 (d, J = 4 Hz, 1H); 5.17 (d, J = 2 Hz, 1H); 7.45 (s, 5H arom.).

4,5-Dihydro-5-methoxy-4-methoxycarbonylmethylthio-2-
methylfuran-3-carbonsäuremethylester (79)

Nach Vorschrift D aus 3,08 g 47 (10 mmol). Kugelrohrdestillation des Rückstands gab ein hellgelbes Öl, Ausb. 2,29 g (83%).



Ber. Mol.-Masse 276.3

Gef. Mol.-Masse 276 (ms)

IR (Film): 1740, 1710, 1650

^1H -NMR (CDCl_3): 2.3 (d, $J = 1\text{Hz}$, 3H); 3.33 (s, 2H); 3.53 (s, 3H); 3.77 (s, 6H); 4.07 (m, 1H); 5.47 (d, $J = 1\text{Hz}$, 1H)

4,5-Dihydro-5-methoxy-4-(2-methoxycarbonylethylthio)-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (80)

3,22 g 48 (10 mmol) wurden nach Vorschrift D umgesetzt. Durch Kugelrohrdestillation des Rückstands erhielt man ein hellgelbes Öl, Ausb. 2,35 g (81%).



Ber. Mol.-Masse 290.3

Gef. Mol.-Masse 290 (ms)

IR (Film): 1745, 1710, 1650

^1H -NMR (CDCl_3): 2.3 (d, $J = 1\text{Hz}$, 3H); 2.5-2.93 (m, 4H); 3.52 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 3.92 (m, 1H); 5.42 (d, $J = 1\text{Hz}$, 1H)

4,5-Dihydro-5-methoxy-2-methyl-4-phenylthiofuran-3-carbonsäuremethylester (81)

3,12 g 46 (10 mmol) wurden nach Vorschrift D umgesetzt. Das Öl kristallisierte auf Zugabe von Methanol/Wasser im Eisfach. Farblose Kristalle (Cyclohexan), Schmp. 57°C , Ausb. 2,1 g (75%).



Ber. C 59.98 H 5.75 S 11.44 Mol.-Masse 280.3

Gef. C 59.94 H 5.80 S 11.45 Mol.-Masse 280 (ms)

IR: 1700, 1645

^1H -NMR (CDCl_3): 2.2 (d, $J = 1\text{Hz}$, 3H); 3.47 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 4.4 (m, 1H); 5.4 (d, $J = 1\text{Hz}$, 1H); 7.27-7.53 (m, 5H arom.)

trans-4,5-Dihydro-5-methoxy-4-(2-methoxycarbonylphenyl-thio)-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (82)

Nach Vorschrift D aus 3,7 g 49 (10 mmol). Das zurückbleibende Öl wurde mit Methanol/Wasser versetzt und ins Eisfach gestellt. Den Niederschlag saugte man ab. Farblose Stäbchen, Schmp. 126-127°C, Ausb. 2,13 g (63%).



Ber. C 56.79 H 5.36 S 9.48 Mol.-Masse 338.4

Gef. C 56.78 H 5.36 S 9.46 Mol.-Masse 338 (ms)

IR: 1715, 1660

^1H -NMR (CDCl_3): 2.3 (d, $J = 1\text{Hz}$, 3H); 3.5 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.6 (m, 1H); 5.27 (s, 1H); 7.36-8.07 (m, 4H arom.)

cis-4,5-Dihydro-5-methoxy-4-(2-methoxycarbonylphenyl-thio)-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (83)

Eine Mischung von 1,01 g 10 (5 mmol), 0,84 g o-Mercaptobenzoessäuremethylester (5 mmol) und 0,1 ml einer

40proz. Lösung von Triton B in Methanol (0,22 mmol) wurde 3 d unter N₂ bei Raumtemp. gerührt. Anschließend versetzte man mit Ether und extrahierte mit 2N-NaOH. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wurde einrotiert. Der Rückstand kristallisierte auf Zugabe von Methanol im Eisfach. Farblose Nadeln (zweimal in Diisopropylether umkristallisiert), Schmp. 114°C, Ausb. 0,29 g (17%).



Ber. C 56.79 H 5.36 S 9.48 Mol.-Masse 338.4

Gef. C 56.88 H 5.31 S 9.38 Mol.-Masse 338 (ms)

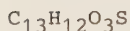
IR: 1720, 1705, 1650

¹H-NMR (CDCl₃): 2.23 (d, J = 1Hz, 3H); 3.6 (s, 3H); 3.67 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 4.72 (dd, J = 6Hz und 1Hz, 1H); 5.72 (d, J = 6Hz, 1H); 7.06-7.97 (m, 4H arom.)

2-Methyl-4-phenylthiofuran-3-carbonsäuremethyl-
ester (85)

2,8 g 81 (10 mmol) wurden in einer Mischung von 12 ml 2N-HCl und 10 ml Eisessig suspendiert und 20 min rückflußerhitzt. Dabei entstand zunächst eine klare Lösung, die nach kurzer Zeit wieder trübe wurde. Nach dem Abkühlen destillierte man die flüchtigen Anteile i. Vak. ab, versetzte den Rückstand mit Ether und extrahierte mit 10proz. Natriumcarbonatlösung und Wasser. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Hochvakuumdestillation des Rück-

stands gab ein farbloses Öl, Sdp. 0,75¹³⁶°C, Ausb. 2,08 g (84%).



Ber. C 62.88 H 4.87 S 12.91 Mol.-Masse 248.3

Gef. C 62.91 H 4.84 S 12.97 Mol.-Masse 248 (ms)

IR (Film): 1730

¹H-NMR (CDCl₃): 2.6 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 7.03 (s, 1H);
7.29 (s, 5H arom.)

Tetrahydro-2,5-dimethoxy-4-methoxycarbonylmethylsulfi-
nyl-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (86)

Eine Lösung von 3,08 g 47 (10 mmol) in 10 ml Methanol ließ man unter Eiskühlung zu einer Lösung von 2,14 g Natriummetaperjodat (10 mmol) in 20 ml Wasser tropfen. Nach kurzer Zeit bildete sich ein weißer Niederschlag. Man rührte über Nacht bei Raumtemp. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat versetzte man mit Wasser und extrahierte dreimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden zur Entfernung von Peroxiden ggf. mit Eisensulfatlösung ausgeschüttelt (Prüfung mit Merckoquant Peroxid-Test, Fa. Merck). Anschließend wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das gelbe Öl kristallisierte nach Anreiben mit Diisopropylether im Eisfach. Farblose Kristalle (Diisopropylether/Toluol 11 : 1),

Schmp. 100°C, Ausb. 1,13 g (35%).



Ber. C 44.44 H 6.22 S 9.89 Mol.-Masse 324.4

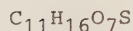
Gef. C 44.24 H 6.14 S 9.95 Mol.-Masse 325 (ms, M+1)

IR: 1740, 1055

^1H -NMR (CDCl_3): 1.4 (s, 3H); 3.3 (s, 3H); 3.47-3.57 (m, 4H); 3.77-3.83 (m, 8H); 4.17 (t, J = 6Hz, 1H); 5.33 (d, J = 6Hz, 1H)

4,5-Dihydro-5-methoxy-4-methoxycarbonylmethylsulfinyl-
2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (87)

2,76 g 79 (10 mmol) und 2,14 g Natriummetaperjodat (10 mmol) wurden analog zu 48 umgesetzt. Das zurückbleibende gelbe Öl kristallisierte auf Zugabe von Ether sowie Ether/Methanol. Farblose Kristalle, Schmp. 95-96°C, Ausb. 1,43 g (49%).



Ber. C 45.20 H 5.52 S 10.97 Mol.-Masse 292.3

Gef. C 45.12 H 5.59 S 11.02 Mol.-Masse 293 (ms, M + 1)

IR: 1730, 1710, 1640, 1055

^1H -NMR (CDCl_3): 2.37 (d, J = 1Hz, 3H); 3.6 (s, 5H); 3.8 (s, 6H); 4.5 (m, 1H); 5.8 (d, J = 1Hz, 1H)

Tetrahydro-2,5-dimethoxy-4-(2-methoxycarbonylethylsulfonyl)-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (88)

Nach Vorschrift E aus 3,22 g 48 (10 mmol) und 4,06 g m-Chlorperbenzoesäure (20 mmol). Das zurückbleibende gelbe Öl kristallisierte mit Methanol/Wasser im Eisfach. Farblose Kristalle, Schmp. 81-83°C, Ausb. 0,99 g (28%).



Ber. C 44.06 H 6.26 S 9.05 Mol.-Masse 354.4

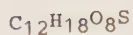
Gef. C 44.20 H 6.12 S 9.05 Mol.-Masse 354 (ms)

IR: 1740, 1320, 1120

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.4 (s, 3H); 2.73-3.06 (m, 2H); 3.2-3.63 (m, 9H); 3.78 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 4.27 (t, J = 6.5 Hz, 1H); 5.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H)

4,5-Dihydro-5-methoxy-4-(2-methoxycarbonylethylsulfonyl)-2-methylfuran-3-carbonsäuremethylester (89)

2,9 g 80 (10 mmol) und 4,06 g m-Chlorperbenzoesäure (20 mmol) wurden nach Vorschrift E umgesetzt. Den Rückstand kristallisierte man in Diisopropylether um. Farblose Plättchen, Schmp. 87°C, Ausb. 1,9 g (59%).



Ber. C 44.72 H 5.63 S 9.95 Mol.-Masse 322.3

Gef. C 44.65 H 5.54 S 9.86 Mol.-Masse 322 (ms)

IR: 1735, 1710, 1625, 1310, 1135

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.37 (d, $J = 1\text{Hz}$, 3H); 2.7-3.07 (m, 2H); 3.38-3.67 (m, 5H); 3.77 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 4.43 (m, 1H); 5.8 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H)

4,5-Dihydro-5-methoxy-2-methyl-4-phenylsulfonylfuran-3-carbonsäuremethylester (90)

a) Aus 2,8 g 81 (10 mmol) und 4,06 g m-Chlorperbenzoesäure (20 mmol) nach Vorschrift E. Der Rückstand wurde in Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 92°C , Ausb. 2,0 g (64%).

b) 1,4 g 81 (5 mmol) wurden in einer Mischung von 3 ml Eisessig und 3 ml Acetanhydrid gelöst. Anschließend ließ man unter Eiskühlung 1,4 ml 30proz. H_2O_2 (13,5 mmol) zutropfen und rührte 5 d bei Raumtemp. Unter Kühlung wurde mit 2N-NaOH neutralisiert und überschüssiges Peroxid mit Natriumhydrogensulfitlösung zersetzt. Man extrahierte dreimal mit Methylenchlorid; die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2N- KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 92°C , Ausb. 0,86 g (55%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$

Ber. C 53.84 H 5.16 S 10.27

Mol.-Masse 312,3

Gef. C 53.58 H 5.14 S 10.24

Mol.-Masse 312 (ms)

IR: 1725, 1645, 1340, 1315, 1155

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.27 (d, $J = 1\text{Hz}$, 3H); 3.33 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 4.6 (m, 1H); 5.87 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H); 7.55–8.0 (m, 5H arom.)

2-Methyl-4-phenylsulfonylfuran-3-carbonsäuremethyl-
ester (91)

2,48 g 85 (10 mmol) und 4,06 g m-Chlorperbenzoesäure (20 mmol) wurden nach Vorschrift E umgesetzt. Der Rückstand wurde in Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Plättchen, Schmp. 99°C , Ausb. 2,1 g (75%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$

Ber. C 55.71 H 4.32 S 11.44 Mol.-Masse 280.3

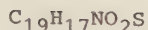
Gef. C 55.75 H 4.37 S 11.49 Mol.-Masse 280 (ms)

IR: 1715, 1340, 1330, 1155

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.61 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 7.47–8.2 (m, 6H arom.)

2-Methyl-1-phenyl-4-phenylthiopyrrol-3-carbonsäure-
methylester (99)

Aus 3,12 g 46 (10 mmol) und 0,93 g Anilin nach Vorschrift F. Das zurückbleibende Öl kristallisierte auf Zugabe von Methanol/Wasser. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 121°C , Ausb. 1,2 g (37%).



Ber. C 70.56 H 5.30 N 4.33 S 9.91 Mol.-Masse 323.4

Gef. C 70.26 H 5.28 N 4.20 S 9.83 Mol.-Masse 323 (ms)

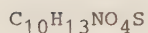
IR: 1720

^1H -NMR (CDCl_3): 2.45 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 6.65 (s, 1H);

7.13-7.55 (m, 10H arom.)

4-Methoxycarbonylmethylthio-2-methylpyrrol-3-carbon-
säuremethylester (100)

Nach Vorschrift F aus 3,08 g 47 (10 mmol) und 0,77 g Ammoniumacetat (10 mmol). Der Rückstand wurde in Aceton umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 137°C, Ausb. 1,14 g (47%).



Ber. C 49.37 H 5.39 N 5.76 S 13.18 Mol.-Masse 243.3

Gef. C 49.22 H 5.32 N 5.55 S 13.09 Mol.-Masse 243 (ms)

IR: 1725, 1690

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2.4 (s, 3H); 3.63 (s, 5H); 3.73

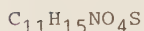
(s, 3H); 6.65 (d, J = 2 Hz, 1H; nach H/D-Tausch: s); 11.55

(bs, 1H, H/D-Tausch)

4-Methoxycarbonylmethylthio-1,2-dimethylpyrrol-3-car-
bonsäuremethylester (101)

3,08 g 47 (10 mmol) und 0,78 g einer 40proz. wäßrigen Methylaminlösung wurden nach Vorschrift F in 12 ml

Eisessig und 0,8 ml Wasser umgesetzt. Der Rückstand kristallisierte auf Zugabe von Methanol/Wasser im Eisfach. Farblose Kristalle (Methanol/Wasser 1 : 1), Schmp. 72°C, Ausb. 0,96 g (37%).



Ber. C 51.35 H 5.88 N 5.44 S 12.46 Mol.-Masse 257.3

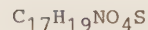
Gef. C 51.34 H 5.84 N 5.49 S 12.57 Mol.-Masse 257 (ms)

IR: 1745, 1700

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.47 (s,3H); 3.52 (s,3H); 3.57 (s,2H); 3.68 (s,3H); 6.62 (s,1H)

1-Benzyl-4-methoxycarbonylmethylthio-2-methylpyrrol-3-carbonsäuremethylester (102)

Aus 3,08 g 47 (10 mmol) und 1,07 g Benzylamin (10 mmol) nach Vorschrift F. Der Rückstand wurde mit Methanol/Wasser versetzt. Farblose Kristalle (Toluol/Diisopropylether), Schmp. 57°C, Ausb. 1,40 g (42%).



Ber. C 61.24 H 5.74 N 4.20 S 9.62 Mol.-Masse 333.4

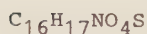
Gef. C 61.14 H 5.72 N 4.33 S 9.46 Mol.-Masse 333 (ms)

IR: 1740, 1700

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.43 (s,3H); 3.58 (s,2H); 3.68 (s,3H); 3.87 (s,3H); 5.04 (s,2H); 6.68 (s,1H); 6.93-7.43 (m,5H arom.)

4-Methoxycarbonylmethylthio-2-methyl-1-phenylpyrrol-3-carbonsäuremethylester (103)

Nach Vorschrift F aus 3,08 g 47 (10 mmol) und 0,93 g Anilin (10 mmol). Das zurückbleibende Öl kristallisierte auf Zugabe von Methanol/Wasser. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 48°C, Ausb. 1,37 g (43%).



Ber. C 60.17 H 5.37 N 4.39 S 10.04 Mol.-Masse 319.4

Gef. C 60.12 H 5.44 N 4.38 S 9.98 Mol.-Masse 319 (ms)

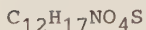
IR: 1740, 1705

^1H -NMR (CDCl_3): 2.41 (s, 3H); 3.63 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 6.8 (s, 1H); 7.2-7.6 (m, 5H arom.)

UV (Methanol): 249 (4.16)

4-(2-Methoxycarbonylethylthio)-1,2-dimethylpyrrol-3-carbonsäuremethylester (104)

3,22 g 48 (10 mmol) und 0,78 g einer 40proz. wäßrigen Methylaminlösung wurden nach Vorschrift F in 12 ml Eisessig und 0,8 ml Wasser umgesetzt. Das zurückbleibende Öl kristallisierte auf Zugabe von Methanol/Wasser. Farblose Nadeln (Methanol), Schmp. 59°C, Ausb. 0,60 g (22%).



Ber. C 53.12 H 6.32 N 5.16 S 11.82 Mol.-Masse 271.3
Gef. C 53.01 H 6.40 N 5.18 S 11.85 Mol.-Masse 271 (ms)
IR: 1735, 1685
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.5 (s, 3H); 2.83 (m, 4H); 3.53 (s, 3H);
3.87 (s, 3H); 6.56 (s, 1H)

1-Benzyl-4-(2-methoxycarbonylethylthio)-2-methylpyrrol-
3-carbonsäuremethylester (105)

Nach Vorschrift F aus 3,22 g 48 (10 mmol) und 1,07 g Benzylamin (10 mmol). Der Rückstand wurde mit Methanol/Wasser versetzt. Farblose Plättchen (Ether/Diisopropylether oder Methanol/Wasser), Schmp. 60°C, Ausb. 1,11 g (32%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$

Ber. C 62.23 H 6.09 N 4.03 S 9.23 Mol.-Masse 347.3
Gef. C 62.48 H 5.98 N 3.99 S 9.24 Mol.-Masse 347 (ms)
IR: 1750, 1700
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.45 (s, 3H); 2.5-3.2 (m, 4H); 3.72 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 5.07 (s, 2H); 6.65 (s, 1H); 6.97-7.5 (m, 5H arom.)

4-(2-Methoxycarbonylethylthio)-2-methyl-1-phenylpyrrol-
3-carbonsäuremethylester (106)

3,22 g 48 (10 mmol) und 0,93 g Anilin (10 mmol) wurden nach Vorschrift F umgesetzt. Den Rückstand kristalli-

sierte man in Diisopropylether um. Farblose Plättchen, Schmp. 89°C, Ausb. 1.17 g (35%).



Ber. C 61.24 H 5.74 N 4.20 S 9.62 Mol.-Masse 333.4

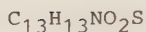
Gef. C 61.20 H 5.72 N 4.07 S 9.55 Mol.-Masse 333 (ms)

IR: 1740, 1690

^1H -NMR (CDCl_3): 2.4 (s, 3H); 2.43-3.23 (m, 4H); 3.68 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 6.7 (s, 3H); 7.17-7.57 (m, 5H arom.)

2-Methyl-4-phenylthiopyrrol-3-carbonsäuremethyl-
ester (107)

3,12 g 46 (10 mmol) und 0,77 g Ammoniumacetat (10 mmol) wurden nach Vorschrift F umgesetzt. Das zurückbleibende Öl kristallisierte ohne Zusatz eines Lösungsmittels. Farblose Kristalle (Cyclohexan), Schmp. 107-108°C, Ausb. 0,82 g (33%).



Ber. C 63.14 H 5.30 N 5.66 S 12.96 Mol.-Masse 247.3

Gef. C 62.99 H 5.42 N 5.62 S 12.88 Mol.-Masse 247 (ms)

IR: 3300, 3270, 3230, 1690, 1675

^1H -NMR (CDCl_3): 2.53 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 6.97 (d, J = 3 Hz, 1H; nach H/D-Tausch: s); 7.21 (m, 5H arom.); 8.67 (bs, 1H, H/D-Tausch)

1,2-Dimethyl-4-phenylthiopyrrol-3-carbonsäuremethyl-
ester (108)

Eine Lösung von 3,12 g 46 (10 mmol) in 12 ml Eisessig wurde 15 min rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man die Mischung mit 1,35 g Methylamin-Hydrochlorid (20 mmol) , 0,78 g einer 40proz. wäßrigen Methylaminlösung (10 mmol) sowie 0,72 ml Wasser und erhitze 20 h rückfließend. Anschließend wurden die flüchtigen Anteile i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand suspendierte man in Methylenchlorid und extrahierte mit 2N-HCl und Wasser. Die über Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde einrotiert. Das zurückbleibende Öl kristallisierte im Eisfach auf Zusatz von Methanol. Farblose Blättchen (Methanol), Schmp. 103°C, Ausb. 1,23 g (47%).

$C_{14}H_{15}NO_2S$

Ber.	C 64.34	H 5.79	N 5.36	S 12.27	Mol.-Masse 261.4
Gef.	C 64.33	H 5.75	N 5.38	S 12.17	Mol.-Masse 261 (ms)

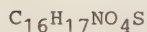
IR: 1710

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.6 (s,3H); 3.53 (s,3H); 3.88 (s,3H);
7.0-7.37 (m,6H arom.)

UV (Methanol): 250 (4.15)

4-(2-Methoxycarbonylphenylthio)-1,2-dimethylpyrrol-3-carbonsäuremethylester (109)

3,7 g 49 (10 mmol), 12 ml Eisessig, 1,35 g Methylamin-Hydrochlorid (20 mmol), 0,78 g einer 40proz. wäßrigen Methylaminlösung (10 mmol) und 0,72 ml Wasser wurden analog zu 108 umgesetzt (Reaktionszeit 40 h). Den Rückstand kristallisierte man in Methanol um. Farblose Kristalle, Schmp. 124°C, Ausb. 0,8 g (25%).



Ber. C 60.17 H 5.37 N 4.39 S 10.04 Mol.-Masse 319.4

Gef. C 60.29 H 5.47 N 4.17 S 10.12 Mol.-Masse 319 (ms)

IR: 1720, 1705

^1H -NMR (CDCl_3): 2.62 (s, 3H); 3.44 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 6.5-6.67 (m, 1H arom.); 7.03 (s, 1H); 7.13-8.13 (m, 3H arom.).

4-(2-Methoxycarbonylphenylthio)-2-methyl-1-phenylmethylpyrrol-3-carbonsäuremethylester (110)

3,7 g 49 (10 mmol), 12 ml Eisessig, 3,21 g Benzylamin (30 mmol) und 1,62 ml konz. HCl (20 mmol) wurden analog zu 108 umgesetzt. Der Rückstand kristallisierte auf Zugabe von viel Methanol. Farblose Kristalle (Toluol/Diisopropylether 8 : 2), Schmp. 102°C, Ausb. 1,5 g (38%).

$C_{22}H_{21}NO_4S$

Ber. C 66.82 H 5.35 N 3.54 S 8.11 Mol.-Masse 395.5

Gef. C 66.82 H 5.41 N 3.47 S 8.13 Mol.-Masse 395 (ms)

IR: 1720,1685

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.52 (s,3H); 3.57 (s,3H); 3.97 (s,3H);
5.12 (s,2H); 6.9 (s,1H); 6.93-8.1 (m,9H aromat.)

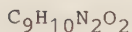
UV (Methanol): 234 (4.17); 255 (4.11); 323 (3.65)

2,3-Dimethyl-2H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-4,6(5H,7H)-
dion (111)

a) Eine Mischung von 2,29 g 70 (10 mmol), 0,78 g einer 40proz. wäßrigen Methylaminlösung (10 mmol), 12 ml Eisessig und 0,8 ml Wasser wurde 75 min rückflußerhitzt. Beim Abkühlen der Lösung bildete sich ein Niederschlag; Absaugen und Waschen mit Ether gab 1,4 g analysenreines 77. Beim Einengen des Filtrats i. Vak. kristallisierte eine weitere Fraktion aus, die durch Aufkochen mit Ether/Isopropanol gereinigt wurde (0,28 g). Hellbraune Kristalle, Zers.-P. 235°C, Ausb. 1,68 g (94%).

b) Eine Lösung von 1,15 g 70 (5 mmol) in 10 ml Wasser und 0,2 ml 2N-HCl wurde 30 min rückflußerhitzt. Die mit 0,2 ml 2N-NaOH neutralisierte Mischung versetzt man mit 0,67 g Methylaminhydrochlorid (10 mmol), 1,46 g Acetondicarbonsäure (10 mmol), 3,3 g Natriumacetat (40 mmol) sowie 10 ml Wasser und rührte 90 min im Ölbad von 60°C.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde der braune Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Hellbraune Kristalle (Dimethylsulfoxid), Zers.-P. 235°C, Ausb. 0,3 g (34%).



Ber. C 60.66 H 5.66 N 15.72 Mol.-Masse 178.2

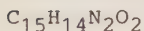
Gef. C 60.63 H 5.75 N 15.65 Mol.-Masse 178 (ms)

IR: 3190, 3065, 1700, 1660

^1H -NMR (DMSO- d_6): 2.48 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 3.63 (s, 2H); 6.63 (s, 1H); 10.33 (bs, 1H, H/D-Tausch)

2-Benzyl-3-methyl-2H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-4,6(5H,7H)-dion (112)

Eine Lösung von 2,29 g 70 (10 mmol) und 1,07 g Benzylamin (10 mmol) in 12 ml Eisessig und 1,2 ml Wasser wurde 75 min rückflußerhitzt. Dabei bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und mit Ether gewaschen wurde (2,26 g). Weitere 0,23 g 112 schieden sich beim Einengen des Filtrats i. Vak. ab. Die vereinigten Niederschläge wurden mit Isopropanol aufgekocht. Hellgelbe Nadeln, Zers.-P. 225°C, Ausb. 2,41 g (95%).



Ber. C 70.85 H 5.55 N 11.02 Mol.-Masse 254.3

Gef. C 70.84 H 5.62 N 10.96 Mol.-Masse 254 (ms)

IR: 3180, 3070, 1705, 1690

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2.47 (s,3H); 3.7 (s,2H); 5.2 (s,2H); 6.77 (s,1H); 7.07-7.47 (m,5H arom.); 10.43 (bs,1H,H/D-Tausch)

2,3-Dihydro-4,6-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrrolo-[3,4-c]pyridin-7-carbonsäuremethylester (114)

Eine Lösung von 1,9 g 65 (5 mmol, Isomerengemisch von 65a und 65b) und 0,39 g Ammoniumacetat (5 mmol) in 6 ml Eisessig und 0,6 ml Wasser wurde 75 min rückflußerhitzt. Das nach dem Abdestillieren der Essigsäure i. Vak. zurückbleibende braune Öl kristallisierte auf Zugabe von Methanol sowie Methanol/Wasser im Eisfach. Hellbraune Nadeln (Diisopropylether/Toluol), Schmp. 159°C, Ausb. 0,58 g (39%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

Ber. C 68.91 H 5.44 N 9.45 Mol.-Masse 296.3

Gef. C 68.82 H 5.28 N 9.44 Mol.-Masse 296 (ms)

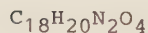
IR: 1735, 1695

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.9 (s,3H); 2.93 (s,3H); 4.0 (s,3H); 5.0 (s,2H); 7.17-7.9 (m,5H arom.)

4-[1-(N-Benzylcarbamoyl)-2-oxopropyl]-2-methylpyrrol-3-carbonsäuremethylester (117)

Eine Lösung von 1,97 g 66 (5 mmol, Isomerengemisch von 66a und 66b) und 0,39 g Ammoniumacetat (5 mmol) in 6 ml

Eisessig und 0,6 ml Wasser wurde 75 min rückflußerhitzt. Nach dem Abdestillieren der Essigsäure i. Vak. blieb ein braunes Öl zurück, das zur Kristallisation mit Methanol/Wasser versetzt wurde. Farblose Nadeln (Methanol), Schmp. 159°C, Ausb. 0,15 g (9%).



Ber. C 65.84 H 6.14 N 8.53 Mol.-Masse 328.4

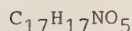
Gef. C 65.64 H 6.04 N 8.46 Mol.-Masse 328 (ms)

IR: 3350, 3200, 3130, 1720, 1690, 1650, 1540

^1H -NMR (DMSO- d_6): 2.1 (s,3H); 2.4 (s,3H); 3.67 (s,3H); 4.34 (d, J = 6Hz, 2H, nach H/D-Tausch: s); 5.1 (s,1H); 6.57 (s,1H); 7.36 (s,5H arom.); 8.67 (bs,1H, H/D-Tausch); 11.27 (bs,1H, H/D-Tausch)

4-Acetyl-3a,5,6,6a-tetrahydro-2-methyl-5-oxo-6-phenyl-4H-furano[2,3-b]pyrrol-3-carbonsäuremethylester (119)

Eine Lösung von 1,9 g 65 (5 mmol, Isomerengemisch von 65a und 65b) in 6 ml Eisessig und 0,6 ml Wasser wurde 45 min rückflußerhitzt. Nach dem Abdestillieren der Essigsäure i. Vak. blieb ein braunes Öl zurück, das mit Methanol versetzt und ins Eisfach gestellt wurde. Den Niederschlag saugte man ab. Farblose Plättchen (Methanol), Schmp. 111°C, Ausb. 0,61 g (39%).



Ber. C 64.75 H 5.43 N 4.44 Mol.-Masse 315.3
Gef. C 64.77 H 5.43 N 4.40 Mol.-Masse 315 (ms)
IR: 1700, 1650

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.25 (d, $J = 1\text{Hz}$, 3H); 2.52 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.02 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H); 4.27 (m, 1H); 6.34 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 7.32-7.72 (m, 5H arom.)

1,2-Dimethyl-4-phenylthiopyrrol-3-carbonsäure (130)

Eine Lösung von 10 g Natriumhydroxid (0,25 mol) in 25 ml Wasser und 25 ml Methanol wurde mit 2,61 g 108 (10 mmol) versetzt und 6 h rückflußerhitzt. Anschließend wurde die Mischung am Rotavapor eingengt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Dabei bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Farblose Plättchen (Methanol), Schmp. 195-197°C (Zers.), Ausb. 2,28 g (92%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$

Ber. C 63.14 H 5.30 N 5.66 S 12.96 Mol.-Masse 247.3
Gef. C 62.96 H 5.30 N 5.67 S 12.85 Mol.-Masse 247 (ms)
IR: 3050-2850 (breit), 1670

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.6 (s, 3H); 3.47 (s, 3H); 6.95-7.38 (m, 7H, davon 6H arom. und 1H H/D-Tausch)

1,2-Dimethyl-[1]benzothiopyrano[2,3-c]pyrrol-
9(2H)-on (131)
analog Lit.⁵⁹⁾.

a) Eine Mischung von 25 g Polyphosphorsäure und 2,47 g 130 (10 mmol) wurde 15 min im Ölbad von 95°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die dunkelrote Lösung unter Eiskühlung in 60 g 30proz. Kalilauge gegossen; dabei bildete sich ein dunkelbrauner Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser ausgekocht wurde. Gelbe Nadeln (Ethanol/Wasser 9 : 1, zur Analyse nochmals in Toluol umkristallisiert), Schmp. 192-193°C (Zers.), Ausb. 1,56 g (68%).

b) 2,61 g 108 (10 mmol) und 25 g Polyphosphorsäure wurden analog zu a) umgesetzt und aufgearbeitet. Gelbe Nadeln (Ethanol/Wasser 9 : 1), Schmp. 192-193°C (Zers.), Ausb. 1,63 g (71%).

$C_{13}H_{11}NOS$

Ber. C 68.10 H 4.84 N 6.11 S 13.98 Mol.-Masse 229.3

Gef. C 68.06 H 4.82 N 6.11 S 13.97 Mol.-Masse 229 (ms)

IR: 1620

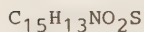
1H -NMR ($CDCl_3$): 2.77 (s, 3H); 3.6 (s, 3H); 6.63 (s, 1H);

7.23-8.73 (m, 4H arom.)

UV (Methanol): 251 (4.21); 277 (4.12); 395 (3.41)

3-Acetyl-1,2-dimethyl-[1]benzothiopyrano[2,3-c]pyrrol-9(2H)-on (132)

2,29 g 131 (10 mmol) wurden mit 30 ml Eisessig und 15 ml Acetanhydrid versetzt und 12 h rückflußerhitzt. Beim Einengen der abgekühlten Lösung i. Vak. bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und mit Eisessig und Ether gewaschen wurde. Farblose Nadeln (Ethanol/Aktivkohle), Schmp. 177-179°C (Zers.), Ausb. 1,95 g (72%).



Ber. C 66.40 H 4.83 N 5.16 S 11.82 Mol.-Masse 271.3

Gef. C 66.37 H 4.89 N 5.18 S 11.71 Mol.-Masse 271 (ms)

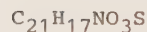
IR: 1645, 1625

^1H -NMR (CDCl_3): 2.57 (s, 3H); 2.83 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 7.3-8.67 (m, 4H arom.)

UV (Methanol): 204 (4.13); 260 (4.66); 290 (4.68)

2-Benzyl-2,9-dihydro-1-methyl-9-oxo-[1]benzothiopyrano[2,3-c]pyrrol-5-carbonsäuremethylester (135)

3,95 g 110 (10 mmol) und 40 g Polyphosphorsäure wurden analog zu 131 umgesetzt und aufgearbeitet. Gelbe Kristalle (Isopropanol), Schmp. 183-185°C (Zers.), Ausb. 2,32 g (64%).



Ber. C 69.40 H 4.71 N 3.85 S 8.82 Mol.-Masse 363.4
Gef. C 69.42 H 4.79 N 3.84 S 8.91 Mol.-Masse 363 (ms)
IR: 1720, 1625
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.77 (s,3H); 4.0 (s,3H); 5.22 (s,2H);
6.85 (s,1H); 6.98-9.05 (m,8H arom.)
UV (Methanol): 248 (4.40); 299 (4.16); 400 (3.54)

1,5,6,7-Tetrahydro-1,2-dimethyl-7-oxo-thiopyrano-
[3,2-b]pyrrol-3-carbonsäuremethylester (138)

1,36 g 104 (5 mmol) wurden mit 20 g Polyphosphorsäure versetzt und 60 min im Ölbad von 120°C gerührt. Die erkaltete Mischung wurde unter Eiskühlung in 60 g 30proz. Kalilauge gegossen. Man extrahierte dreimal mit Methylenchlorid; anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. zurückbleibende Öl brachte man zur Abtrennung der dunkel gefärbten Nebenprodukte auf eine Kieselgelsäule auf und eluierte mit Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1. Das Filtrat wurde einrotiert und der Rückstand mit Methanol angerieben. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 111°C, Ausb. 0,24 g (20%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$

Ber. C 55.21 H 5.48 N 5.85 S 13.40 Mol.-Masse 239.3
Gef. C 55.11 H 5.41 N 5.79 S 13.58 Mol.-Masse 239 (ms)
IR: 1700, 1640

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.55 (s, 3H); 2.6-3.4 (m, 4H); 3.87 (s, 3H); 3.95 (s, 3H)

3-Hydroxy-4-methyl-5-phenylthieno[2,3-c]pyrrol-2-carbonsäuremethylester (144a) und 2,3-Dihydro-4-methyl-3-oxo-5-phenylthieno[2,3-c]pyrrol-2-carbonsäuremethylester (144b)

0,96 g einer 50proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl (20 mmol) wurden mit 20 ml absol. Dimethylsulfoxid versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend ließ man langsam eine Lösung von 3,19 g 103 (10 mmol) in 7,5 ml absol. Dimethylsulfoxid zutropfen. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung rührte man noch 1 h. Evtl. noch vorhandenes Natriumhydrid wurde durch Zugabe von einigen Tropfen Methanol zersetzt, bevor man zur Abtrennung des Mineralöls zweimal mit n-Hexan extrahierte. Die Dimethylsulfoxidlösung neutralisierte man mit 2N-HOAc und verdünnte mit Wasser. Dabei bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Hellgelbe Kristalle (Methanol), Schmp. 135-137°C (Zers.), Ausb. 2,35 g (82%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$

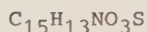
Ber.	C 62.70	H 4.56	N 4.87	S 11.16	Mol.-Masse 287.3
Gef.	C 62.81	H 4.57	N 4.82	S 11.18	Mol.-Masse 287 (ms)
IR:	1645, 1610				

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 144a (90-95%): 2.5 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 6.78 (s, 1H); 7.37-7.6 (m, 5H arom.); 10.55 (s, 1H, H/D-Tausch). 144b (5-10%): 2.4 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.88 (s, 1H); 6.52 (s, 1H); 7.37-7.6 (m, 5H arom.).

UV (Methanol): 287 (4.14); 356 (4.07)

144c

Eine gesättigte Lösung von 0,57 g 144 (2 mmol) in Aceton wurde 2 d dem Sonnenlicht ausgesetzt und anschließend ins Eisfach gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Durch Einengen und Kühlen des Filtrats erhielt man weitere 0,12 g 144c. Gelbe Nadeln (Methanol), Schmp. 142°C (Zers.), Ausb. 0,35 g (61%).



Ber. C 62.70 H 4.56 N 4.87 S 11.16 Mol.-Masse 287.3

Gef. C 62.81 H 4.57 N 4.82 S 10.58 Mol.-Masse 287 (ms)

IR: 2980 (breit), 1680, 1660, 1630, 1605

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.78 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 7.15-7.88 (m, 5H arom.); 10.52 (s, 1H, H/D-Tausch); 12.18 (bs, 1H, H/D-Tausch)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 31.6 (q); 52.5 (q); 107.4 (s); 120.6 (d); 124.9 (d); 127.0 (s); 129.0 (d); 137.7 (s); 151.8 (s); 157.6 (s); 163.4 (s); 166.4 (s); 198.1 (s)

UV (Methanol): 207 (3.97); 230 (4.13); 276 (3.84); 316 (3.76)

1-Benzyl-4-mercapto-2-methylpyrrol-3-carbonsäuremethyl-
ester (147)

0,98 g einer 50proz. Natriumhydridsuspension (20 mmol) in 20 ml absol. Dimethylsulfoxid und 3,47 g 105 (10 mmol) in 20 ml absol. Dimethylsulfoxid wurden analog zu 144 umgesetzt. Die neutralisierte und mit Wasser verdünnte Mischung extrahierte man dreimal mit Methylenchlorid. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Kugelrohrdestillation des Rückstands gab ein farbloses Öl, Ausb. 2,04 g (78%).

$C_{14}H_{15}NO_2S$

Ber. Mol.-Masse 261.3

Gef. Mol.-Masse 261 (ms)

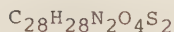
IR (Film): 2550, 1735, 1690

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.43 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.1 (s, 1H, H/D-Tausch); 5.0 (s, 2H); 6.57 (s, 1H); 6.93-7.53 (m, 5H arom.)

1,1'-Dibenzyl-2,2'-dimethyl-4,4'-dithiodipyrrol-
3,3'-dicarbonsäuredimethylester (151)

1,31 g 147 (5 mmol) wurden mit 6 ml 2N-NaOH und 0,51 ml 30proz. H_2O_2 (5 mmol) versetzt. Unter geringer Erwärmung bildete sich sofort ein weißer Niederschlag. Man

rührte noch 20 min bei Raumtemp., anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 166°C, Ausb. 1,18 g (91%).



Ber. C 64.59 H 5.42 N 5.38 S 12.32 Mol.-Masse 520.7

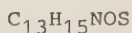
Gef. C 64.64 H 5.37 N 5.31 S 12.24 Mol.-Masse 520 (ms)

IR: 1680, 1600

^1H -NMR (CDCl_3): 2.4 (s,6H); 3.82 (s,6H); 4.97 (s,4H); 6.74 (s,2H); 6.85-7.55 (m,10H arom.)

1,2-Dimethyl-4-phenylthiopyrrol-3-methanol (152)

Eine Lösung von 0,65 g 108 (2,5 mmol) in 2 ml absol. Tetrahydrofuran ließ man langsam zu einer Suspension von 0,08 g LiAlH_4 (2 mmol) in 1 ml absol. Tetrahydrofuran tropfen. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung nacheinander mit einigen Tropfen Methanol, Wasser und 2N-NaOH versetzt; anschließend extrahierte man mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Farblose Nadeln (Diisopropylether), Schmp. 77°C, Ausb. 0,54 g (93%).



Ber. C 66.92 H 6.48 N 6.00 S 13.74 Mol.-Masse 233.3

Gef. C 66.86 H 6.65 N 5.90 S 13.80 Mol.-Masse 233 (ms)

IR: 3250

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.47 (bs, 1H, H/D-Tausch); 2.3 (s, 3H);
3.47 (s, 3H); 4.57 (s, 2H); 6.6 (s, 1H); 6.9-7.47 (m, 5H
aromat.)

Pharmakologische Untersuchungen

Die Versuche wurden an Ratten, Meerschweinchen und Mäusen durchgeführt. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgte als wäßrige Suspension unter Zusatz von Tween 80 (peroral) oder Traganth (intraperitoneal bzw. subcutan). Bei in-vitro-Tests wurde teilweise eine geringe Menge Dimethylsulfoxid zur Erhöhung der Löslichkeit zugesetzt, sofern dieses den Test nicht beeinflusste.

1. Verhaltensbeobachtung nach Irwin

Das Verhalten der Tiere wurde nach i.p.-Applikation der Prüfsubstanz eine Stunde beobachtet (Dosis 300 mg/kg, 3 Tiere/Substanz).

2. Writhing-Test

Die als "writhing" bezeichneten typischen Streckbewegungen wurden durch i. p.-Applikation einer 0,6proz. Essigsäurelösung erzeugt. 30 min zuvor war den Tieren die Prüfsubstanz s. c. appliziert worden. 3 min nach Verabreichung der Essigsäurelösung wurde über einen Zeitraum von 10 min die Zahl der Streckbewegungen erfaßt. Die prozentuale Hemmwirkung wurde aus der Abnahme der Streckreaktionen unter Einwirkung der Substanz im Vergleich zur nicht vorbehandelten Kontrollgruppe ermittelt. Der ED₅₀-Wert (Abnahme der Streckreaktionen

auf 50 % der Kontrollgruppe) wurde graphisch ermittelt.
(6 Tiere/Dosis).

3. Prüfung auf Bronchodilatation

An einer isolierten Meerschweinchenlunge wurde durch Spülung mit einer Lösung von $0,05 \mu\text{g/ml}$ Methacholin Bronchokonstriktion erzeugt. Nach Bolusinjektion der Prüfsubstanz wurde der Anstieg der Durchflußrate von Tyrode's Lösung gemessen. Die minimale Hemmkonzentration ist die Konzentration der Prüfsubstanz, bei der die Durchflußrate um mehr als 50 % erhöht wurde.

4. Prüfung auf β_2 -adrenerge Stimulation

Die relaxierende Wirkung der Prüfsubstanz auf eine isolierte Meerschweinchen-Trachea, die durch $0,5 \mu\text{g/ml}$ Methacholin kontrahiert war, wurde ermittelt. Anschließend wurde der Versuch unter Zusatz von $2 \mu\text{g/ml}$ Propranolol wiederholt. Die Prüfsubstanz besitzt β_2 -agonistische Wirksamkeit, wenn die Relaxation in Gegenwart von Propranolol deutlich geringer ist als in dessen Abwesenheit.

5. Prüfung auf anticholinerge Wirksamkeit

Die Hemmung der durch $0,1 \mu\text{g/ml}$ Acetylcholin an isolierten Meerschweinchen-Ileumabschnitten erzeugten Kon-

traktion durch die Prüfsubstanz wurde ermittelt.

6. Prüfung auf diuretische Wirkung

An der Ratte wurde die Ausscheidung von Natrium (meq./100 g Ratte) nach p. o.-Applikation der Prüfsubstanz ermittelt. Die Wirksamkeit der untersuchten Substanz wird angegeben durch das Verhältnis dieses Wertes zur ausgeschiedenen Natriummenge einer unbehandelten Kontrollgruppe.

7. Prüfung auf antiinflammatorische Wirkung

Eine Stunde nach peroraler Applikation der Prüfsubstanz wurde den Ratten 0,1 ml einer 1proz. Carrageenin-Suspension intraplanar appliziert. Drei Stunden nach Verabreichung des Carrageenins wurde die Verminderung des Pfotenödems gemessen. Die Testsubstanz wurde als wirksam betrachtet, wenn die Abnahme des Ödems mindestens 30 % betrug.

8. Prüfung auf Magen-Darm-Läsionen

Nach peroraler Applikation der Prüfsubstanz wurde das Ausmaß der gastrischen Irritationen bestimmt. Dabei wurde folgende Bewertung vorgenommen:

	Punkte
keine Hämorrhagie oder Ulcusbildung	0
1 - 2 hämorrhagische Stellen	1
mehrere leichte Hämorrhagien	2
schwere Hämorrhagien und Geschwüre	4
maximale Punktzahl = 4 x 3 Ratten	12

9. Prüfung auf Beeinflussung des Cholesterinspiegels

Bei Mäusen wurde durch siebentägige Fütterung von Cholesterin/Cholsäure-Diät der Cholesterinspiegel erhöht. Am 6. und 7. Tag wurde jeweils die Hälfte der angegebenen Dosis p. o. appliziert. Nachdem über Nacht keine Nahrung verabreicht wurde, bestimmte man die Cholesterinkonzentration im Serum und verglich diese mit der Cholesterinkonzentration einer Kontrollgruppe, die nicht mit der Prüfsubstanz behandelt worden war.

10. Prüfung auf Beeinflussung des HPL-Spiegels

Bei den Mäusen von Test 9 wurde die Verminderung der HPL-Konzentration im Serum bestimmt und mit der Kontrollgruppe verglichen.

11. Prüfung auf östrogene Wirksamkeit

Nicht geschlechtsreife Mäuse, deren Ovarien entfernt worden waren, wurden 48 h nach p. o.-Applikation der Prüfsubstanz auf das Auftreten von Brunstsymptomen beobachtet.

Literaturverzeichnis

- 1) A. Korolkovas, Grundlagen der molekularen Pharmakologie, S. 52 (1974)
- 2a) R. Böhm und G. Zeiger, Pharmazie 35, 1 (1980)
- b) J. Engel, Chemiker-Zeitg. 103, 161 (1979)
- c) R. Pech und R. Böhm, Pharmazie 39, 4 (1984)
- d) L. S. Fuller, J. W. Pratt und F. S. Yates, Pharm. Ind. 41, 979 (1979)
- e) J. B. Press, The Chemistry of Heterocyclic Compounds 44, 353 (1985)
- 3) J. Engel, Chemiker-Zeitg. 103, 161 und 167 (1979)
- 4a) R. Böhm und G. Zeiger, Pharmazie 35, 3 (1980)
- b) R. Pech und R. Böhm, Pharmazie 39, 4 und 8 (1984)
- 5) R. Pech und R. Böhm, Pharmazie 39, 8 (1984)
- 6a) J. Engel, Chemiker-Zeitg. 103, 161 und 162 (1979)
- b) R. Böhm und G. Zeiger, Pharmazie 35, 2 (1980)

- c) C. J. E. Niemegeers, F. M. Lenaerts, F. Awouters
und P. A. J. Janssen, *Arzneim.-Forsch.* 25, 1537
(1975)
- 7) H. Gilman und R. M. Pickens, *J. Am. Chem. Soc.* 47,
245 (1925)
- 8) W. Haefely, *Psychopharmaka*, 1983, S. 310
- 9a) *Drugs of the Future* 9, 520 (1984)
- b) N. Corsico, D. Barone, F. Pizzocheri, M. G. Quaglia
und A. Glasser, *C. A.* 100, 548t (1984)
- 10) T. Blair und G. A. Webb, *J. Med. Chem.* 20, 1206 (1977)
- 11a) F. Luzzari, G. Colombo und A. Glasser, *C. A.* 99,
82332r (1983)
- b) D. Barone, G. Colombo, F. Luzzani und T. Mennini,
C. A. 101, 83885v (1984)
- 12) S. Golombok und M. Lader, *C. A.* 101, 144071a (1984)
- 13a) M. Nakanishi, T. Tsumagari, Y. Takigawa, S. Shuto,
T. Kenjo und T. Fukuda, *Arzneim.-Forsch.* 22,
1905 (1972)

- b) M. Nakanishi, T. Tahara, K. Araki, M. Shiroki, T. Tsumagari und Y. Takigawa, J. Med. Chem. 16, 214 (1973)
- 14a) D. F. Weetman, Drugs of the Future 8, 759 (1983)
- b) J. W. H. Watthey, T. Gavin, M. Desai, B. M. Finn, R. K. Rodebaugh und S. L. Patt, J. Med. Chem. 26, 1116 (1983)
- 15a) H. G. Alpermann, Arzneim.-Forsch. 20, 293 (1970)
- b) S. Yamashita, T. Numoto, T. Yamaura, S. Namikata, M. Oba, M. Aoyama und K. Noguchi, C. A. 95, 161983z (1981)
- c) K. Tsurumi, Y. Hiramatsu, A. Yamaguchi, M. Hayashi, T. Shibuya und H. Fujimara, C. A. 82, 133053j (1975)
- d) J. S. Kaltenbronn, R. A. Scherrer, F. W. Short, E. M. Jones, H. R. Beatty, M. M. Saka, C. V. Winder, J. Wax und W. R. N. Williamson, Arzneim.-Forsch. 33, 621 (1983)
- e) V. J. Bauer und S. R. Safir, J. Med. Chem. 15, 440 (1972)

- 16a) A. Guarnieri, L. Varoli und S. Burnelli, Arch.
Pharm. 318, 161 (1985)
- b) J. Castaner, Drugs of the Future 3, 888 (1978)
- c) R. R. Brooks, K. R. Bonk, G. E. Decker und K. E. Miller, C. A. 103, 115904k (1985)
- d) D. J. Drain, M. J. Daly, B. Davy, M. Horlington,
J. G. B. Howes, J. M. Scruton und R. A. Selway, J. Pharm
Pharmacol. 22, 690 (1970)
- 17a) E. Schröder, C. Rufer und R. Schmiechen, Arzneimittell-
chemie I, 1976, S. 397
- b) R. J. Sundberg, Comprehensive Heterocyclic Chemistry,
Bd. 4, Teil 3, 1984, S. 371
- c) J. K. Landquist, Comprehensive Heterocyclic Chemistry,
Bd. 1, 1984, S. 171
- d) H. Koch, Dtsch. Apoth.-Zeitg. 121, 1295 (1981)
- e) Dtsch. Apoth.-Zeitg. 123, 463 (1983)
- 18) J. Engel, G. Scheffler und B. Nickel, Sci.
Pharm. 54, 167 (1986)

- 19) M. Valenta, M. Janda und A. Klasek, Collect. Czech. Chem. Commun. 31, 2410 (1966)
- 20a) J. Srogl, M. Janda, F. Liska und I. Stibor, Collect. Czech. Chem. Commun. 45, 888 (1980)
- b) I. Stibor, J. Srogl, M. Janda, N. Piricova und K. Vlazny, Collect. Czech. Chem. Commun. 47, 3261 (1982)
- 21a) T. Reichstein und H. Zschokke, Helv. Chim. Acta 15, 268 (1932)
- b) T. Reichstein, A. Grüssner, K. Schindler und E. Hardmeier, Helv. Chim. Acta 16, 276 (1933)
- c) M. R. Boyd, T. M. Harris und B. J. Wilson, Synthesis 1971, S. 545
- d) F. Korte, R. Heinz und D. Scharf, Chem. Ber. 94, 825 (1961)
- e) F. Korte und K. H. Büchel, Angew. Chem. 71, 709 (1959)
- f) S. R. Ohlsen und S. Turner, J. Chem. Soc. C 1971, S. 1632

- 22) H. E. Winberg, F. S. Fawcett, W. E. Mockel und C. W. Theobald, J. Am. Chem. Soc. 82, 1428 (1960)
- 23a) E. Bisagni und C. Rivalle, Bull. Soc. Chim. Fr. 1974, S. 519
- b) E. C. Kornfeld und R. G. Jones, J. Org. Chem. 19, 1671 (1954)
- 24a) D. Gagnaire, P. Vottero, Bull. Soc. Chim. Fr. 1963, S. 2779
- b) Y. Aito, T. Matsuo und C. Aso, Bl. Chem. Soc. Japan 40, 130 (1967)
- 25) G. F. D'Alelio, C. J. Williams Jr. und C. L. Wilson, J. Org. Chem. 25, 1028 (1960)
- 26) E. Sherman und A. P. Dunlop, J. Org. Chem. 25, 1309 (1960)
- 27) Beilstein E IV 3/3: 1825 (1979)
- 28) A. Santilli, B. R. Hofmann und D. H. Kim, J. Heterocycl. Chem. 11, 879 (1974)
- 29) G. Staehler, Ger. Offen. 3.109.549, C.A. 98: P 34580c (1983)

- 30) H. Mildenberger, H. G. Gerber, K. Matterstock, B. Sachse und P. Hartz, Ger. Offen. 2.928.305, C.A. 95: P 7052p (1981)
- 31) M. Pesson, D. Humbert, M. Dursin und H. Techer, C. R. Acad. Sci. Ser. C 272, 478 (1971)
- 32) M. Janda, J. Srogl, M. Nemec und A. Janousova, Collect. Czech. Chem. Commun. 38, 1221 (1973)
- 33) N. S. Bhycca, L. F. Johnson und J. N. Shoolery, NMR Spectra Catalog, Varian Associates, 212 und 213, 1962
- 34) F. Gaudemar-Bardone, M. Mladenova und R. Couffignal, Tetrahedron Letters 25, 1047 (1984)
- 35) I. Stibor, J. Srogl, M. Janda, N. Piricova und K. Vlazny, Collect. Czech. Chem. Commun. 47, 3055 (1982)
- 36a) C. D. Hurd, L. L. Gershbein, J. Am. Chem. Soc. 69, 2328 (1947)
- b) R. B. Woodward, R. H. Eastman, J. Am. Chem. Soc. 68, 2229 (1946)
- 37) S. Antus, F. Boross und M. Nogrady, Chem. Commun. 1977, S.333

- 38a) C. Barbier, D. Gagnaire und P. Vottero, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, S. 2330
- b) P. X. Iten, H. P. Weber und C. H. Eugster, Helv. Chim. Acta 60, 410 (1977)
- c) J. D. Stevens und H. G. Fletcher Jr., J. Org. Chem. 33, 1799 (1968)
- d) D. Gagnaire und P. Monzeglio, Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, S. 474
- e) H. U. Hostettler, Helv. Chim. Acta 49, 2417 (1966)
- f) B. Capon und D. Thacker, Proc. Chem. Soc. (London) 1964, S. 369
- g) K. Bock, L. D. Hall und C. Pedersen, Can. J. Chem. 58, 1923 (1980)
- h) G. Kotowycz und R. U. Lemieux, Chem. Rev. 73, 669 (1973)
- 39a) R. U. Lemieux und D. R. Lineback, Ann. Rev. Biochem. 32, 155 (1963)
- b) F. M. Dean und M. V. Sargent, Comprehensive Hetero-

cyclic Chemistry, Bd. 4, Teil 3, 1984, S. 574 - 577

- 40) S. Patai, The Chemistry of alkenes, 1964, S. 491
- 41) D. S. Boolieris und R. J. Ferier, Carbohyd. Res. 35,
131 (1974)
- 42) S. Patai, The Chemistry of alkenes, 1964, S. 481
- 43a) H. A. Bruson, Org. Reactions 5, 79 (1949)
- b) D. R. Howton, J. Org. Chem. 10, 277 (1945)
- 44a) E. D. Bergmann, D. Ginsburg und R. Pappo, Org. Reac-
tions 10, 179 (1959)
- b) H. G. Thomas, Houben-Weyl, Methoden der organischen
Chemie, Bd. VII/2b, 1976, S. 1530
- 45) H. Muxfeldt, G. Grethe, K. Uhlig und H. Zeugner,
Chem. Ber. 96, 2943 (1963)
- 46) T. Kato und M. Noda, Chem. Pharm. Bull. 22, 2947
(1974)
- 47a) H. Stetter, C. Büntgen und M. Coenen, Chem. Ber. 88,
77 (1955)

- b) H. Stetter und M. Coenen, Chem. Ber. 87, 990 (1954)
- 48a) J.-C. Paladini und J. Chucho, Bull. Soc. Chim. Fr.
1974, S. 197
- b) M. P. Mertes und L. J. Powers, J. Org. Chem. 36,
1805 (1971)
- c) D. P. Brust, D. S. Tarbell, S. M. Hecht, E. C. Hayward und L. D. Colebrook, J. Org. Chem. 31, 2192
(1966)
- d) S. P. Pappas, R. D. Zehr und J. E. Alexander, J. Heterocycl. Chem. 7, 1215, (1970)
- e) M. P. Mertes und L. J. Powers, Chem. Commun. 1970,
S. 620
- f) E. Hayward, D. S. Tarbell und L. D. Colebrook, J. Org. Chem. 33, 399 (1968)
- 49a) L. H. Zalkow und M. Ghosal, J. Org. Chem. 34,
1646 (1969)
- b) M. Gregson, W. D. Ollis, B. T. Redman und I. O. Sutherland, Chem. Commun. 1968, S. 1394
- c) E. Schmid, G. Frater, H.-J. Hansen und H. Schmid,

Helv. Chim. Acta 55, 1625 (1972)

50) S. D. Ross und M. Finkelstein, J. Org. Chem. 34,
1018 (1969)

51) Dissertation F. Meinel, München 1977

52) L. A. Paquette, J. Am. Chem. Soc. 86, 4383 (1964)

53) A. C. Cope, D. E. Morrison und L. Field, J. Am. Chem.
Soc. 72, 59 (1950)

54) N. Elming und N. Clauson-Kaas, Acta chem. scand. 6,
867 (1952)

55) K. T. Potts, M. J. Cipullo, P. Ralli und G. Theodo-
ridis, J. Am. Chem. Soc. 103, 3585 (1981)

56a) R. Robinson, J. Chem. Soc. 111, 762 (1917)

b) C. Schöpf und G. Lehmann, Justus Liebigs Ann. Chem.
518, 1 (1935)

57) N. Elming, Adv. Org. Chem. 2, 67 (1960)

58a) S. W. Schneller, Adv. Heterocycl. Chem. 18, 59
(1975)

- b) D. S. Tarbell, Heterocyclic Compounds, Bd. 2, 1951,
S. 533
- c) A. H. Ingall, Comprehensive Heterocyclic Chemistry,
Bd. 3, Teil 2B, 1984, S. 934
- 59) S. Beveridge und R. L. N. Harris, Austral. J. Chem. 24,
1229 (1971)
- 60) R. A. Jones, Comprehensive Heterocyclic Chemistry,
Bd. 4, Teil 3, 1984, S. 286
- 61a) M. Conrad und H. Reinbach, Chem. Ber. 34, 1339 (1901)
- b) F. Eiden, Arch. Pharm. 293, 404 (1960)
- 62) H. Hammer, M. Rösner, U. Rosentreter und E. Winter-
feldt, Chem. Ber. 112, 1889 (1979)
- 63) J.-P. Anselme, J. Org. Chem. 32, 3716 (1967)
- 64a) Dissertation E. Schmiz, München 1976
- b) B. Lamm und C.-J. Aurell, Acta chem. scand. B 36,
435 (1982)
- 65) C. W. Bird und G. W. H. Cheeseman, Comprehensive
Heterocyclic Chemistry, Bd. 4, Teil 3, 1984, S. 37

- 66) D. T. McAllan, T. V. Cullum, R. A. Dean und F. A. Fiedler, J. Am. Chem. Soc. 73, 3627 (1951)
- 67) A. Hajos, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 4/1d, 1981, S. 195
- 68a) R. J. Sundberg, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Bd. 4, Teil 3, 1984, S. 371
- b) J. K. Landquist, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Bd. 1, 1984, S. 171
- 69a) S. Irwin, Science 136, 123 (1962)
- b) S. Irwin, Psychopharmacologica 13, 222 (1968)
- c) E. S. Campell und W. Richter, Acta pharmacolog. et toxicolog. 25, 345 (1967)
- 70a) D. M. Burness, A. E. Black und H. E. Baumgarten, Org. Syn. Coll. Vol. V, 1973, 403
- b) N. Clauson-Kaas, F. Limborg und J. Fakstorp, Acta chem. scand. 2, 109 (1948)

Lebenslauf

Ulrike Grusdt,
geborene Kellas

geboren am 9. 7. 1959 in Bremerhaven
als Tochter des Lehrers Joachim Kel-
las und seiner Ehefrau Hanna, geb.
Jürgens; seit 1986 verheiratet mit
Heiner Grusdt

Schulbildung

1966 - 1969 Volksschule in Dorfhagen,
1969 - 1978 Gymnasien in Hagen und
Bremerhaven

Reifeprüfung

Mai 1978

Studium der
Pharmazie

Oktober 1978 - Mai 1981 an der TU
Braunschweig, Mai 1981 - April 1982
an der Ludwig-Maximilians-Universi-
tät München

2. Staatsexamen

27. 4. 1982

Praktikum

Mai 1982 - Oktober 1982 Hirschgarten-
Apotheke München, November 1982 - April
1983 Institut für Pharmazie und Lebens-
mittelchemie der Ludwig-Maximilians-
Universität München

3. Staatsexamen

7. 7. 1983

Approbation

28. 11. 1983

Promotion

seit September 1983 unter Anleitung
von Prof. Dr. F. Eiden, Institut für
Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

